

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

4

(11)Publication number : 2002-332266
(43)Date of publication of application : 22.11.2002

(51)Int.Cl.

C07C233/65
A61K 31/166
A61K 31/353
A61K 31/381
A61K 31/40
A61K 31/4184
A61K 31/421
A61K 31/426
A61K 31/427
A61K 31/428
A61K 31/433
A61K 31/44
A61K 31/4406
A61K 31/4409
A61K 31/4418
A61K 31/4439
A61K 31/4453
A61K 31/455
A61K 31/47
A61K 31/472
A61K 31/495
A61K 31/4965
A61K 31/50
A61K 31/505
A61K 31/5375
A61P 1/16
A61P 1/18
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 5/14
A61P 7/06
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 19/00
A61P 19/06
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/00
A61P 43/00
C07C233/66
C07C233/75
C07C233/80
C07C233/81
C07C255/60
C07C271/58
C07C275/24
C07C275/40
C07C311/13
C07C311/21
C07C311/44
C07C311/58

C07C311/64
C07C335/20
C07C335/26
C07D211/16
C07D213/40
C07D213/75
C07D213/82
C07D215/38
C07D215/40
C07D217/22
C07D235/30
C07D237/20
C07D239/84
C07D241/20
C07D263/48
C07D277/54
C07D277/82
C07D285/135
C07D285/14
C07D295/12
C07D295/18
C07D311/22
C07D333/36
C07D333/38
C07D333/68
C07D417/04

(21)Application number : 2001-130983

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 27.04.2001

(72)Inventor : AMAMIYA YOSHIYA
WAKABAYASHI KENJI
TAKAISHI SACHIKO
FUKUDA CHIE

(30)Priority

Priority number : 2000129565
2001060366

Priority date : 28.04.2000
05.03.2001

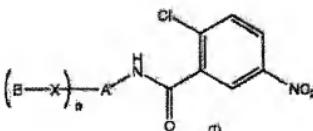
Priority country : JP
JP

(54) PPAR-GAMMA MODULATOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an excellent prophylactic and therapeutic agent for osteoporosis and the like.

SOLUTION: A compound represented by the following general formula (I) (A=phenyl or the like, B=aryl or the like, X=O or the like, n=0, 1) and a prophylactic and therapeutic agent for osteoporosis containing the same.



(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト ⁷ (参考)
C 0 7 C 233/65		C 0 7 C 233/65	4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/166		A 6 1 K 31/166	4 C 0 3 1
31/353		31/353	4 C 0 3 3
31/381		31/381	4 C 0 3 4
31/40		31/40	4 C 0 3 6
審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 78 頁) 最終頁に統く			
(21)出願番号	特願2001-130983(P2001-130983)	(71)出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22)出願日	平成13年4月27日(2001.4.27)	(72)発明者	雨宮 由哉 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31)優先権主張番号	特願2000-129565(P2000-129565)	(72)発明者	若林 謙爾 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32)優先日	平成12年4月28日(2000.4.28)	(74)代理人	100081400 弁理士 大野 彰夫 (外1名)
(33)優先権主張国	日本 (JP)		
(31)優先権主張番号	特願2001-60366(P2001-60366)		
(32)優先日	平成13年3月5日(2001.3.5)		
(33)優先権主張国	日本 (JP)		
最終頁に統く			

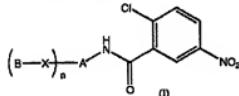
(54)【発明の名称】 P P A R - γ モジュレーター

(57)【要約】

【課題】優れた骨粗鬆症等の予防剤又は治療剤を見出すこと。

【解決手段】下記一般式(I)

【化1】

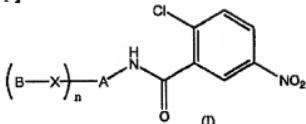


[A=フェニル基等、B=アリール基等、X=O等、n=0,1] で表される化合物及び当該化合物を含有する骨粗鬆症の予防剤又は治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)

【化1】



〔式中、Aは、フェニル基、ナフチル基、アセナフテニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、ピリミジニル基、フリル基、ベンゾフリル基、ピラニル基、クロメニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ピロリル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基又はピフェニル基（当該Aは、下記置換基群αから選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なる置換基により置換されていても良い）を示し、Bは、アリール基、シクロアルキル基又は複素環基（当該Bは、下記置換基群α及び置換基群βから選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なる置換基により置換されていても良い）を示し、Xは、結合手、酸素原子、硫黄原子、CH基、CO基、NH基、SO₂NH基、NHSO₂基、CONH基、NHC₆H₅基又はOC₆H₅基を示し、nは0又は1を示す。〕

〔置換基群α〕C₁—C₆アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボキシC₁—C₆アルキル基、C₂—C₆アルキルオキシカルボニル基、C₃—C₆アルキルオキシカルボニルアルキル基、アミノ基（当該アミノ基は、1個若しくは2個の同一又は異なるC₁—C₆アルキル基、若しくは、1個のC₁—C₆アルケニル基により置換されていても良い）、水酸基（当該水酸基は、1個のC₁—C₆アルキル基又はC₁—C₆ハロアルキル基により置換されていても良い）、及び、メルカプト基（当該メルカプト基は、1個のC₁—C₆アルキル基により置換されていても良い）。

〔置換基群β〕ハロゲン原子、スルホニアミド基、C₁—C₆アルキルスルホニアミド基、アミジノアミノスルホニル基及びフェニル基〕で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

〔請求項2〕請求項1において、Aがチアゾリル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

〔請求項3〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

〔請求項4〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨形成機能の促進又は回復剤。

〔請求項5〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

〔請求項6〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は扁平性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

〔請求項7〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、PPAR γ モジュレータ。

〔請求項8〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、血糖低下剤。

〔請求項9〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤。

〔請求項10〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、I型糖尿病、II型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤。

〔請求項11〕請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、あるいは、脈硬化症、脂質代謝異常、膝炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、パセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤。

〔請求項12〕PPAR γ モジュレータを含有する、骨粗鬆症の脂肪化抑制剤。

〔請求項13〕PPAR γ モジュレータを含有する、骨形成機能の促進又は回復剤。

〔請求項14〕PPAR γ モジュレータを含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

〔請求項15〕PPAR γ モジュレータを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は扁平性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

〔請求項16〕PPAR γ モジュレータを含有する、血糖低下剤。

〔請求項17〕PPAR γ モジュレータを含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤。

〔請求項18〕PPAR γ モジュレータを含有する、I型糖尿病、II型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤。

〔請求項19〕PPAR γ モジュレータを含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、あるいは、脈硬化症、脂質代謝異常、膝炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、パセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤。

〔請求項20〕骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

〔請求項21〕骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ モジュレータの使用。

〔請求項22〕PPAR γ の部分アンタゴニスト。

【請求項23】PPAR γ モジュレータが、PPAR γ の部分アンタゴニストである、請求項乃至19に記載の、治療剤又は予防剤。

【請求項24】骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ の部分アンタゴニストの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、PPAR γ モジュレータ活性を有する化合物及びそれらの用途に関する。

【0002】より詳細には、本発明は、PPAR γ モジュレータ活性を有する2-クロロ-5-ニトロカルボキサミド誘導体及びその薬理上許容される塩並びに、それを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、庵用性骨粗鬆症、ステロイド投与による骨粗鬆症治療法、骨折、骨形成不全、ケル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、I型、II型糖尿病、脈硬化症、脂質代謝異常、膜炎、自己免疫疾患、糖代謝異常、糖尿病性神経障害、糖尿病合併症、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、パセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧及び腎臓病の、治療剤及び予防剤に関する。

【0003】

【従来の技術】ペルオキシソームプロリフェレータ活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor: PPAR) は核内レセプターファミリーの一員である。

【0004】一般に核内レセプター群には、アゴニスト、アンタゴニスト以外に、部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニスト（これを総称して「モジュレータ」といわれる。）が存在することが知られている。他の核内レセプターファミリーの例としては、エストロゲンレセプターに対する部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニストであるラロキシフェンやタモキシフェンが知られている。図1に、典型的な部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニストが示す用量依存曲線の模式図を表す。図1に示されるように、部分的アゴニストはアゴニストに比較して、転写活性量が小さいという性質がある。また、部分的アンタゴニストはアゴニスト存在時に同時に存在させると、アゴニストによる転写活性化を抑制するが、その抑制の程度がアンタゴニストに比べて小さいことが特徴である。また、一般的に部分的アゴニストはすなわち部分的アンタゴニストの性質を示すことが多い。

【0005】これら部分的アゴニスト、部分的アンタゴニストは、アゴニストやアンタゴニストが示す組織特異的な望ましくない作用を抑制し、組織特異的に望ましい作用を引き出すことを意図して作製する場合が多い。

【0006】ところで、種々のチアゾリジンオントロイド体は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus) のモデル動物で血糖降下作用を示し、インスリン抵抗性解除作用を有する新しい

NIDDM治療薬として期待されている。これらチアゾリジンオントロイド体はまた、PPAR γ モジュレータとして作用しPPAR γ を特異的に活性化することが、最近の研究で明らかとなった (Lehmannら、Journal of Biological Chemistry、第270巻、第12953-12956頁、1995年)。このようなチアゾリジンオントロイド体のPPAR γ 活性化能と遺伝性肥満マウスにおける血糖低下作用には強い相関が見られることから、PPAR γ がチアゾリジンオントロイド体の薬理作用の標的分子であろうと考えられている (Wilsonら、Journal of Medicinal Chemistry、第39巻、第665-668頁、1996年)。

【0007】これらの知見から、PPAR γ のモジュレータとして特異的に作用する化合物は、糖尿病治療薬として非常に有効であると考えられている。

【0008】又、骨塩量は男女とも加齢により減少し、骨塩量が一定量以下（若年成人の70%未満）にまで減少したときに骨粗鬆症と診断される。骨粗鬆症はその原因となる基礎疾患の見られない原発性骨粗鬆症と、基礎疾患がはっきりしている続発性骨粗鬆症に大別される。原発性骨粗鬆症には閉経後女性にみられる閉経後骨粗鬆症と老齢者にみられる老人性骨粗鬆症があり、この両者を併せて閉経期骨粗鬆症とよんでいる。

【0009】これまでに閉経期骨粗鬆症の骨組織では健常人にくらべて脂肪細胞の割合が高い事が報告されている。（Burkhardtら、Bone 8: 157-164 (1987)、Meunierら、Clin. Orthop. Rel. Res 80:147-154 (1971)。）また、不動化による骨萎縮をきたした患者においても同様な変化が観察されている (Minaireら、Calcified Tissue International 36: 338-340 (1984)、Calcified Tissue International 17: 57-73 (1974))。

【0010】一方、PPAR γ は、脂肪細胞分化に深く関与する因子であるとされている (Tontonozら、Genes and Development、第8巻、第1224-1234頁、1994年、Tontonozら、Cell、第79巻、第1147-1156頁、1994年)。

【0011】従って、骨髄細胞の脂肪細胞化を防ぐようなPPAR γ モジュレータは、閉経期骨粗鬆症に対する治療薬として非常に有望である。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】従来、閉経期骨粗鬆症の治療薬としては、活性型ビタミンD製剤、ビタミンK、カルシトニン、ビスフォスフォネートなどが用いられている。しかしながらこれらの薬剤は、亢進した骨吸収に対する抑制作用がその薬理作用の主体であって、加齢により低下した骨形成を回復・促進する作用を有する薬剤はいまだに見出されていない。

【0013】本発明者等は、PPAR γ のモジュレータが、脂肪細胞の分化の亢進を抑制し、幹細胞から分化する骨芽細胞の形成および分化を促進する閉経期骨粗鬆症の治療薬、あるいは、脂肪細胞の過度な形成や肝機能異常、血管障害、心臓障害などの性質を有しない糖尿病治療薬

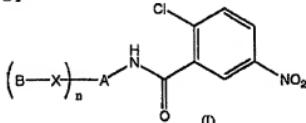
になるのではないかと考え、種々実験を行った結果、ある種の化合物がPPAR γ のモジュレータであることを見出した。また、それらPPAR γ のモジュレータが、骨粗鬆症や糖尿病の予防剤及び治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 下記一般式(I)

【0015】

【化2】



【0016】【式中、Aは、フェニル基、ナフチル基、アセナフチル基、ビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、ビリミジンル基、フリル基、ベンゾフリル基、ピラニル基、クロメニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ビロリル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリダジンル基、ピラジンル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基又はピフェニル基(当該Aは、下記置換基群 α から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い)を示し、Bは、アリル基、シクロアルキル基又は複素環基(当該Bは、下記置換基群 α から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い)を示し、Xは、結合手、酸素原子、硫黄原子、CH基、CO基、NH基、SO₂基、HSO₂基、C₂ONH基、NHC₂O基又はOCH₂基を示し、nは0又は1を示す。】

【置換基群 α] C₁—C₆アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボキシC₁—C₆アルキル基、C₂—C₆アルキルオキシカルボニル基、C₃—C₆アルキルオキシカルボニルアルキル基、アミノ基(当該アミノ基は、1個若しくは2個の同一又は異なるC₁—C₆アルキル基、若しくは、1個のC₁—C₆アルキル基により置換されていても良い)、水酸基(当該水酸基は、1個のC₁—C₆アルキル基又はC₁—C₆ハロアルキル基により置換されていても良い)、及び、メルカブト基(当該メルカブト基は、1個のC₁—C₆アルキル基により置換されていても良い)

【置換基群 β] ハロゲン原子、スルホニアミド基、C₁—C₆アルキルスルホニアミド基、アミジノアミノスルホニル基及びフェニル基】で表される化合物又はその薬理上許容される塩、(2) 上記(1)において、Aがチ

アブリル基である化合物又はその薬理上許容される塩、(3) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨髓の脂肪化抑制剤、(4) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨形成機能の促進又は回復剤、(5) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、(6) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、(7) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、PPAR γ モジュレータ、(8) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、血糖低下剤、(9) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤、(10) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、I型糖尿病、II型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤、(11) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、脈硬化症、脂質代謝異常、膵炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤、(12) PPAR γ モジュレータを含有する、骨髓の脂肪化抑制剤、(13) PPAR γ モジュレータを含有する、骨形成機能の促進又は回復剤、(14) PPAR γ モジュレータを含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、(15) PPAR γ モジュレータを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、(16) PPAR γ モジュレータを含有する、血糖低下剤、(17) PPAR γ モジュレータを含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤、(18) PPAR γ モジュレータを含有する、I型糖尿病、II型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤、(19) PPAR γ モジュレータを含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、脈硬化症、脂質代謝異常、膵炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤、(20) 骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩の使用、(21) 骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ モジュレータの使用、(22) PPAR γ の部分アンタゴニスト、(23) PPAR γ モジュレータが、PPAR γ の部分アンタゴニストである、上記(12)乃至(19)に記載の、治療剤又は予

防剤、及び(24)骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ の部分アンタゴニストの使用である。本発明において、「C₁-C₆アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、S-ブチル、t-ブチル、ベンチル、イソベンチル、2-メチルブチル、ネオベンチル、1-エチルブロピル、ヘキシル、4-メチルベンチル、3-メチルベンチル、2-メチルベンチル、1-メチルベンチル、3、3-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、1、1-ジメチルブチル、1、2-ジメチルブチル、1、3-ジメチルブチル、2、3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノナデシル及びイコシルのよう、炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。本発明において、好適にはC₁-C₆アルキル基であり、更により好適にはメチル又はエチルである。

【0017】本発明において、「C₂-C₆アルキルオキシカルボニル基」とは、前記「C₁-C₆アルキル基」が酸素原子に結合し、その酸素原子がカルボニル基と結合した基である。

【0018】本発明において、「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又はホウ素原子である。

【0019】本発明において、「C₁-C₆アルケニル基」とは、例えば、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-メチル-2-ブロペニル、1-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、2-エチル-2-ブロペニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-1-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのよう、炭素数3乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基である。本発明において、好適にはC₁-C₆アルケニル基であり、更により好適にはブチニル又はペンテニルである。

【0020】本発明において、「アミノ基(当該アミノ基は、1個又は2個の同一又は異なるC₁-C₆アルキル基若しくは1個のC₁-C₆アルケニル基により置換されていてもよい)」とは、無置換のアミノ基又は、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソブチルアミノ、ブチルアミノ、ベンチルアミノ及びヘキシルアミノのよう、同一又は異なる2個のC₁-C₆アルキル基により置換されたアミノ基若しくは、例えば、アリルアミノ、ブチニルアミノ、ベンチニルアミノ及びヘキセニルアミノのよう、1個のC₁-C₆アルケニル基により置換されたアミノ基である。本発明において、好適には、無置換のアミノ基又は1個のC₁-C₆アルキル基により置換されたアミノ基であり、更により好適には、無置換のアミノ基、メチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

10

【0021】本発明において、「水酸基(当該水酸基は、1個のC₁-C₆アルキル基又はC₁-C₆ハロアルキル基により置換されていてもよい)」とは、無置換の水酸基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、ベンチルオキシ及びヘキシルオキシ基のよう、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁-C₆アルコキシ基、又は、例えば、トリフルオロメトキシ基のよう、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁-C₆アルコキシ基に前記ハロゲン原子が1個又は2個以上置換した基である。本発明において、好適には、無置換の水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である。

20

【0022】本発明において、「メルカブト基(当該メルカブト基は、1個のC₁-C₆アルキル基により置換されていてもよい)」とは、無置換のメルカブト基又は、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ベンチルチオ及びヘキシルチオ基のよう、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁-C₆アルキルチオ基である。本発明において、好適には、無置換の水酸基、メチルチオ基又はエチルチオ基である。

30

【0023】本発明において、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルのよう縮環してもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適には5乃至10員飽和環状炭化水素基である。

40

【0024】本発明において、「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナスレンイル、アントラセニルのよう炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0025】尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環してもよく、例えば、2-インダンイルのよう基を挙げができる。

50

【0026】本発明において、「複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ビ

ロリル、アゼビニル、ビラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ビロリジニル、ビロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ビラゾリジニル、ビラゾリニル、ビペリジル、ビペラジニルのようなこれらの中の基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員複素環基を示し、例えビロリル、アゼビニル、ビラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ビリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ビロリジニル、ビロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ビラゾリジニル、ビラゾリニル、ビペリジル、ビペラジニルのようなこれらの中の基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びこれらの中の基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル及びこれらの中の基に対応する、部分若しくは完全還元型の基である。

【0027】尚、上記「複素環基」は、他の環式基と縮環してもよく、例え、イソベンゾフラン基、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、クロメニル、クロマノニル、キサンテニル、フェニキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げができる。

【0028】本発明において、「カルボキシC₁-C₂アルキル基」とは、前記「C₁-C₂アルキル基」にカルボキシ基が置換した基である。

【0029】本発明において、「C₃-C₄アルキルオキシカルボニルアルキル基」とは、前記「カルボキシC₃-C₄アルキル基」のカルボキシ基とアルキル基が置換してエステルを形成した基である。

【0030】本発明において、nが1の場合、B-X-A-で表される基は、B-A-基、B-O-A-基、B-S-A-基、B-NH-A-基、B-SO₂-NH-A-基、B-NHSO₂-A-基、B-CO-NH-A-基、B-NHCO-A-基又はB-OCH₂-A-基を示す。

【0031】本発明において、nが1の場合、B-X-で表される基は、Aで表される基のいずれの置換位置に置換していくても良い。

【0032】また、一般式(I)で表される化合物において、2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基は、Aで表される基のいずれの置換位置に置換していくても良い。

【0033】さらに、nが1の場合、B-X-で表される基と2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基との相対的な置換位置に関しても、いずれの相対的な置換位置でも良い。好適には、Aがフェニル基の場合は、パラ位であり、Aがピリジル基の場合は、基B-X-1が2位で2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基が5位又は基B-X-1が3位で2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基が6位である。

【0034】本発明の化合物(I)は、常法に従って塩にすることができる、それらの塩も本願発明に包含される。

【0035】そのような塩としては、例え、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチアルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロブロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-フェニルアミン塩、ビペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、溴化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタヌスルホン酸塩、トリフルオロメタヌスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカニスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、スマーレ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩、マレイイン酸塩等の有機酸塩；及び、オルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、好適には、ハロゲン化水素酸塩又は有機酸塩である。

【0036】又、本発明の化合物(I)は、大気中に放置しておいたり、再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような溶媒と物を形成する場合には、これら全て本発明に包含される。

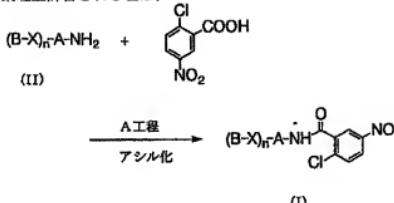
【0037】更に、本発明の化合物(I)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒と物となる場合があるが、そのようなものも本発明に包含される。

【0038】更に、生体内において代謝されて本発明の

化合物(I)又はその薬理上許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て含むものである。

【0039】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)で表されるアミドカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩は、*



【0041】(上記式中、A、B、X及びnは、前述したものと同意義を示す。)

A工程

A工程は、前記一般式(I)で表される化合物を製造する工程であり、前記一般式(I)で表されるアミン化合物をアシル化することによって製造される。

【0042】本工程の原料である一般式(I)で表される化合物は、市販されているものを使用するか、又は、例えばB法以下に記載した方法等、通常知られていてる方法にしたがって製造することができる。

【0043】本反応は、有機合成化学において一般に広く知られているアミド結合を形成させる反応であり、通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

【0044】使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限はない、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類があげられる。

【0045】反応は、縮合剤で処理することにより行われる。

【0046】使用される縮合剤としては、N、N-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のようなカルボジイミド類;ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアノイドのようなホスホリル化合物;カルボニルジイミダゾール、トリフェニルホスフィン-アゾカルボン酸ジエチル;1-ブロパンホスフォン酸環状無水物;等があげられるが、好適には、カルボニルジイミダゾール、カルボジイミド類である。ホスホリル化合物を使用する場合には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンの存在下で行なうのが好ましい。

【0047】また、本反応は、本反応に使用するカルボ

*以下の方法に従って容易に製造される。

(A法)

【0040】

【化3】

ン酸またはその塩をクロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル等のクロルギ酸低級アルキルエステル類と、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンの存在下で反応させ、混合酸無水物を形成させるか、本反応に使用するカルボン酸またはその塩をN-ヒドロキシスケシジミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾール、p-ニトロフェノール等と、N、N-ジシクロヘキシカルボジイミド等のカルボジイミド類の存在下で反応させ、相当する活性エステルを形成させた後に、これらをアミンと縮合させることにより達成される。

【0048】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

【0049】使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限はない、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類をあげることができる。

【0050】更にまた、本反応は対応するカルボンクロリドなどのアシルハライドを、N、N-ジメチルアセトアミド中で上記アミン(I)と反応させることによつても得られ、場合によってはビリジン、トリエチルアミンなどの塩基を存在させる必要がある。

【0051】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

【0052】使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限はない、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類をあげられる。

【0053】反応温度は-20℃乃至100℃で行われ、好適には-5℃乃至50℃で行われる。

【0054】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、

C法は、A工程の原料である化合物(I I)において、XがNHC₆O、nが1である化合物(I I - 2)を製造する方法である。

C 1 工程

C 1 工程は、アミンとカルボン酸を総合して、一般式(I I I - 2)で表されるアミド結合を有するニトロアミド化合物を製造する工程である。

【0072】上記式中、A、B、およびXは、前述したものとの同意義を示す。

【0073】本工程は、前記A工程に準じて行うことが*10

*できる。

C 2 工程

C 2 工程は、一般式(I I I - 2)で表されるニトロアミド化合物を還元して一般式(I I - 2)で表されるアミノ化合物を製造する工程である。

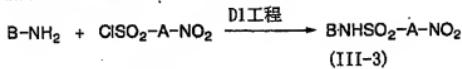
【0074】本工程は、前記B 2 工程に準じて行うこと

ができる。

(D法)

【0075】

【化6】



D2工程



(II-3)

*ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類をあげら
れる。

【0080】反応温度は-20℃乃至100℃で行わ
れ、好適には-5℃乃至50℃で行われる。

【0081】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など
によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、
好適には1時間乃至16時間である。

D 2 工程

D 2 工程は、一般式(I I I - 3)で表されるニトロス
ルファンアミド化合物を還元して、一般式(I I - 3)
で表されるアミノスルファンアミド化合物を製造する工
程である。

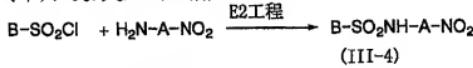
【0082】本工程は、前記B 2 工程に準じて行うこと

30 ができる。

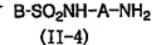
(E法)

【0083】

【化7】



E2工程



(II-4)

きる。

E 2 工程

E 2 工程は、一般式(I I I - 4)で表されるニトロス
ルファンアミド化合物を還元して、一般式(I I - 4)
で表されるアミノスルファンアミド化合物を製造する工
程である。

【0086】本工程は、B 2 工程に準じて行うことがで
きる。

(F法) 本発明化合物を製造する原料となる、下記一般

【0078】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行わ
れる。

【0079】使用される溶剤としては、本反応に影響を
与えなければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適
には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、
テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、*

テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、*

【0084】(上記式中、A及びBは、前述したものとの
同意義を示す。)

E法は、A工程の原料である化合物(I I)において、
XがSO₂NH、nが1である化合物(I I - 4)を製
造する方法である。

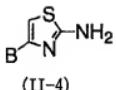
E 1 工程

E 1 工程は、一般式(I I I - 4)で表されるスルファン
アミド結合を有するニトロスルファンアミド化合物を
製造する工程である。

【0085】本工程は、D 1 工程に準じて行うことがで 50 式(I I - 4)

【0087】

【化8】



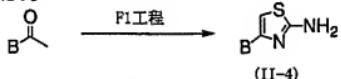
【0088】(上記式中、Bは前述したものと同意義を示す。)で表される2-チアゾールアミン誘導体は、以下の方法に従って容易に製造される。

F1工程

F1工程は、一般式(II-4)で表される2-チアゾールアミン誘導体をメチルケトン化合物から製造する工程である。

【0089】

【化9】

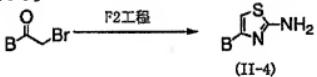


【0090】本工程は、J. Am. Chem. Soc., 72, 3722-3725 又は Bull. Soc. Chim. Fr., 1958, 1437-1439に記載の方法に準じて、メチルケトン化合物をチオ尿素とヨウ素又は臭素存在下で加熱することにより、一般式(II-4)で表される2-チアゾールアミン誘導体を製造する工程である。

F2工程

【0091】

【化10】



【0092】F2工程は、以下のJ. Indian Chem. Soc., 51, 1031-1034, (1974)に記載の方法に準じて、 α -ブロモメチルケトン化合物をチオ尿素と反応させる事により、一般式(II-4)で表される2-チアゾールアミン誘導体を得る工程である。

【0093】反応は、通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

【0094】使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限定ではなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭素類、酢酸エチルのようなエスチル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類、アセトン、MEK等のケトン類があげられる。

【0095】反応温度は-20°C乃至100°Cで行われ、好適には-5°C乃至50°Cで行われる。

【0096】反応時間は反応試葉、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分乃至24時間であり、好適には5時間乃至16時間である。

【0097】A法乃至F法に記載した各反応終了後、各反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。本発明の前記一般式(1)を有する化合物、又はその薬理上許容される塩を、治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0098】これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム、デキストラン；ブルランのような有機系賦形剤；及び、輕質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミニンマグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイントンのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴル、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスター、カルボキシメチルスター

40 ルボキシメチルスター、カルボキシメチルスター

50 ルボキシメチルスター、カルボキシメチルスター

トリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザレコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、焼味焼夷剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0099】その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg 体重(好ましくは、0.01mg/kg 体重)、上限として、5000mg/kg 体重(好ましくは、50mg/kg 体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg 体重(好ましくは、0.01mg/kg 体重)、上限として、5000mg/kg 体重(好ましくは、50mg/kg 体重)を1日当たり1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。以下に、実施例、参考例および試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

【0100】

【実施例】下記実施例に於いて、特に断りが無い物は、NMR測定において内部標準物質として、トリメチルシリコン(TMS)を用いた。

(実施例1) N-(4-メチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-メチルアニリン0.330gをジメチルアセトアミド(DMA)1.0mLに溶解した溶液に、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.745gを室温で加え、3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル5mL及び飽和重曹水3.0mLを加え、1時間攪拌した後、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮し、イソプロピルエーテル(IPE)にて結晶化後、濾取し、標記目的化合物0.59gを得た。

【0101】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 2.36 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.3Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例2) N-(4-フェニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-フェニルアニリン・塩酸塩0.229gをビリジン3mLに溶解した溶液に2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.294gを室温で加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル5mL及び飽和重曹水3.0mLを加え1時間攪拌した後、さらに水2.0mLを加え攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物0.50

270gの結晶を得た。

【0102】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.34 - 7.81 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.59 - 7.74 (7H, m), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.65 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例3) N-(4-メチルチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-アミノ-4-メチルチアゾール0.380g、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸0.671gならびに1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)1.079gをテトラヒドロフラン(THF)2.0mLに溶解した後、1.6時間加熱還流した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2(容積比))で精製し、IPEにて結晶化、濾取して、標記目的化合物0.155gの結晶を得た。

【0103】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 2.00 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8, 2.7Hz), 8.58 (1H, d, J=2.7Hz), 11.75 (1H, bs)

(実施例4) N-(5-メチルチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-アミノ-5-メチルチアゾール0.264g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.560gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.619gの結晶を得た。

【0104】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 2.34 (3H, s), 6.32 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8, 2.7Hz), 8.57 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例5) N-(3-フェニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
3-フェニルアニリン・塩酸塩0.239g、ビリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.307gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.309gの結晶を得た。

【0105】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 7.60-7.67 (4H, m), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例6) N-(4-メトキシ-3-フェニル)フェニル- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(4-メトキシ-3-フェニル)アニリン・塩酸塩0.478g、ビリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.535gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.586gの結晶を得た。

【0106】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 3.95 (3H, s), 7.31-7.46 (4H, m), 7.63 - 7.69 (3H, m), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.67 (1H, d, J=2.7Hz), 8.54 (1H, d, 2.2Hz)

(実施例7) N-(2-フェニルフェニル)- (2-ク

ロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-フェニルアニリン・塩酸塩0.251g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.322gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.323gの結晶を得た。

【0107】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.27-7.34 (2H, m), 7.39-7.54 (7H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.8, 2.7Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1Hz), 8.53 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例8) N-[4-(2-ピリジル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-(2-ピリジル)アニリン・塩酸塩0.320g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.347gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.388gの結晶を得た。

【0108】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.22-7.26 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72-7.79 (4H, m), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 8.69 (1H, d, J=4.7Hz)

(実施例9) N-[4-(4-ニトロフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-ニトロフェニル)アニリン0.344g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.424gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.625gの結晶を得た。

【0109】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.84-7.89 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8Hz), 8.31 (2H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7Hz), 10.93 (1H, s)

(実施例10) N-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)アニリン0.353g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.349gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.614gの結晶を得た。

【0110】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 2.47 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.55 (1H, d, J=2.8Hz), 11.04 (1H, s)

(実施例11) N-(3-メチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

m-トルイジン0.269g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.663gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.677gの結晶を得た。

【0111】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 2.40 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29 (1H, t, J=7.9Hz), 7.

41 (1H, d, J=8.1Hz), 7.74-7.84 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例12) N-(4-エチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-エチルアニリン0.280g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.610gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.676gの結晶を得た。

【0112】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 2.66 (2H, q, J=7.6Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例13) N-(2-エチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-エチルアニリン0.269g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.586gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.667gの結晶を得た。

【0113】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.6Hz), 2.69 (2H, q, J=7.6Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.67 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例14) N-(3-エチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
3-エチルアニリン0.210g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.458gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.359gの結晶を得た。

【0114】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 7.00 (1H, d, J=7.8Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8Hz), 7.51 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.45 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例15) N-(4-プロピルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-プロピルアニリン0.340g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.664gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.677gの結晶を得た。

【0115】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.58 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.6Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.44 (1H, d, J=2.7Hz), 10.62 (1H, s)

(実施例16) N-(4-ペンチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-ペンチルアニリン0.300g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.485gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.514gの結晶を得た。

【0116】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=6.9Hz), 1.28-1.38 (4H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.7Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.61 (1H, d, J=2.8Hz)

(実施例17) N-(4-ブチルオキシフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 4-ブチルオキシアリノン0. 267g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 427gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 513gの結晶を得た。

【0117】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 6.94 (2H, d, J=9.0Hz), 7.60 (2H, d, J=9.0Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.8Hz), 10.54 (1H, s)

(実施例18) N-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 4-トリフルオロメチルオキシアリノン0. 310g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 462gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 544gの結晶を得た。

【0118】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7Hz)
(実施例19) N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 2-イソプロピル-6-メチルアニリン0. 309g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 546gより、実施例2に記載した方法に従い処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1(容積比、v/v))にて精製し、IPEにて固化、濾取して、標記目的化合物0. 630gの結晶を得た。

【0119】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 3.23 (1H, sept, J=6.9Hz), 7.17 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, bs), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.8Hz)
(実施例20) N-(4-シアノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 4-シアノアニリン0. 251g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 559gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 558gの結晶を得た。

【0120】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.68-7.79 (3H, m), 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例21) N-(3-シアノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 3-シアノアニリン0. 255g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 559gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 616gの結晶を得た。

【0121】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.50-7.56 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.10 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例22) N-(2-シアノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 2-シアノアニリン0. 279g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 623gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 682gの結晶を得た。

【0122】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.30 (1H, t, J=7.7Hz), 7.66-7.72 (3H, m), 8.33 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=8.4Hz), 8.71 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例23) N-(4-ニトロフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 4-ニトロアニリン0. 285g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 545gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 619gの結晶を得た。

【0123】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.93 (1H, d, J=8.9Hz), 7.96 (2H, d, J=9.2Hz), 8.31 (2H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.59 (1H, d, J=2.7Hz)
30 z), 11.32 (1H, s)

(実施例24) N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 2-アミノ-4-ニトロピリジン0. 293g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 556gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 627gの結晶を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.42 (1H, d, J=9.2Hz), 8.58 (1H, d, J=2.8Hz), 8.72 (1H, dd, J=9.2, 2.5Hz), 9.23 (1H, d, J=2.5Hz), 12.00 (1H, s)

(実施例25) N-(3-ニトロフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 3-ニトロアニリン0. 274g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0. 524gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0. 638gの結晶を得た。

【0124】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.70 (1H, t, J=8.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8.9Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.58 (1H, d, J=2.7Hz), 50 8.74 (1H, bs), 11.20 (1H, s)

(実施例 26) N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-アミノ安息香酸エチルエステル 9.88 g、DMA 50 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 14.47 g より、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 2.0.33 g の結晶を得た。

【0125】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 1.33 (1H, t, J=7.1Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99 (2H, d, 8.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.9, 2.8Hz), 8.53 (1H, d, J=2.8Hz), 11.05 (1H, s)

(実施例 27) 4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]安息香酸

実施例 2 で得られた N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 1.9.55 g をジオキサン 100 mL に溶解した中に、1N-水酸化ナトリウム 8.4 mL を加え、3 日間室温で放置した。反応液を減圧下濃縮した後、水 3.00 mL を加え、氷水冷却下、1N-塩酸 9.0 mL を滴加攪拌した。生成した結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物 17.59 g を得た。

【0126】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 7.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (2H, d, 8.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.52 (1H, d, J=2.8Hz), 11.01 (1H, s)

(実施例 28) N-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-クロロ-5-ニトロアニリン 0.348 g、DMA 5 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.532 g より、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 0.708 g の結晶を得た。

【0127】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.65 (1H, d, J=2.7Hz), 8.88 (1H, d, J=2.7Hz), 10.83 (1H, s)

(実施例 29) N-(3,5-ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3,5-ジエトキシ-4-ヒドロキシアニリン 0.500 g、THF 10 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.538 g より、実施例 1 に記載した方法に従い、標記目的化合物 0.645 g の結晶を得た。

【0128】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 1.47 (6H, s), 5.20 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.62 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 30) N-(3-ベンゼンスルfonylアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

ボキサミド

3-ベンゼンスルfonylアミノアニリン 0.595 g、DMA 5 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.633 g より、実施例 1 に記載した方法に従い処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 v/v) にて精製し、IPE にて固化、濾取して、標記目的化合物 0.700 g の結晶を得た。

【0129】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 7.21 (1H, t, J=8.1Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1Hz), 7.54-7.66 (4H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.8Hz), 10.38 (1H, s), 10.69 (1H, s)

(実施例 31) N-[(3-(ピロジン-1-イル)カルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

[3-(ピロジン-1-イル)カルボニル]アニリン・塩酸塩 0.244 g、ピリジン 5 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.300 g より、実施例 1 に記載した方法に従い、標記目的化合物 0.319 g の結晶を得た。

【0130】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 1.85-1.93 (4H, m), 3.36-3.45 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=8.1Hz), 7.41 (1H, t, J=8.1Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.1Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7Hz), 9.09 (1H, s)

(実施例 32) N-[(4-(4-メチルベンゼン)スルfonylアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(p-トルエンスルfonylアミノ)アニリン 0.308 g、DMA 5 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.310 g より、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 0.516 g の結晶を得た。

【0131】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 2.34 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.9Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.9Hz), 7.63 (2H, d, J=8.2Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.8Hz), 10.15 (1H, s), 10.64 (1H, s)

(実施例 33) N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 2-アミノベンゾチアゾール 0.312 g、DMA 5 mL ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.503 g より、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 0.544 g の結晶を得た。

【0132】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 7.58 (1H, t, J=7.1Hz), 7.67 (2H, d, J=7.2Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=7.9Hz), 8.19-8.28 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=2.8Hz)

(実施例 34) N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2

－イル)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール0.421g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.569gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.755gの結晶を得た。

【0133】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.95(2H, t, J=8.9Hz), 8.32(2H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 8.41(1H, dd, J=8.9, 2.8Hz), 8.70(1H, d, J=2.8Hz), 9.13(1H, d, J=2.4Hz)

(実施例35) N-[(4-フェニルチアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-フェニルチアゾール・臭化水素酸塩2.53g、ピリジン20mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド2.12gより、実施例1と同様な方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2v/v)精製し、IPEで固化、濾取し、標記目的化合物0.240gを得た。

【0134】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ(ppm) 7.14-7.24(5H, m), 7.43-7.45(2H, m), 7.88(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.03(1H, d, J=2.7Hz)

(実施例36) N-[(4-(2-チエニル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-チエニル)チアゾール1.03g、THF 20mL、CDI 1.33gならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸1.10gより、実施例1と同様な方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)精製し、IPEで固化、濾取し、標記目的化合物0.687gを得た。

【0135】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.12(1H, d, J=5.1, 3.6Hz), 7.52(1H, d, J=5.1Hz), 7.56(1H, d, J=3.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.8Hz), 8.37(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.60(1H, d, J=2.7Hz)

(実施例37) N-[(4-(3-ビリジル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

参考例2の方法により製造された2-アミノ-4-(3-ビリジル)チアゾール0.181g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.247gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.308gを得た。

【0136】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.49(1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, s), 8.27(1H, dt, J=8.0, 2.0Hz), 8.38(1H, dd, J=8.9, 1.6Hz), 8.61(1H, d, J=2.8Hz), 9.15(1H, d, J=1.6Hz)

(実施例38) N-[(4-(2-ビリジル)チアゾール

-2-イール]－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-ビリジル)チアゾール0.324g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.442gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.491gを得た。

【0137】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.34-7.37(1H, m), 7.87-7.97(4H, m), 8.38(1H, dt, J=8.9, 2.7Hz), 8.61-8.63(2H, m)

10 (実施例39) N-[(4-(2-メチルフェニル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-メチルフェニル)チアゾール0.398g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.385gより、実施例1に記載した方法に従い処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)精製し、標記目的化合物0.452gを得た。

【0138】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 2.4

20 5(1H, s), 7.23-7.31(3H, m), 7.42(1H, s), 7.57-7.60(1H, m), 7.91(1H, d, J=8.9Hz), 8.37(1H, dd, J=8.9, 2.8Hz), 8.59(1H, d, J=2.8Hz)

(実施例40) N-[(4-(3-メチルフェニル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)チアゾール0.303g、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸0.247g、CDI 0.640gならびにTHF 10mL、より、実施例3と同様な方法で処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、0.105gを得た。

【0139】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ(ppm) 2.32(3H, s), 6.98(1H, d, J=7.6Hz), 7.12(1H, t, J=7.7Hz), 7.14(1H, s), 7.25-7.27(2H, m), 7.30(1H, d, J=7.7Hz), 7.93(1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.12(1H, d, J=2.7Hz)

(実施例41) N-[(4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(1-ナフチル)チアゾール0.3748g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.404gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.580gを得た。

【0140】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ(ppm) 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.33-7.54(5H, m), 7.69(1H, d, J=8.2Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=2.7Hz), 8.16(1H, d, J=8.6Hz)

(実施例42) N-[(4-(2-ナフチル)チアゾール-2-イール)－(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-ナフチル)チアゾール0.39

8 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.464 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.566 gを得た。

【0141】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.87 - 7.99 (5H, m), 8.09 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.47 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例43) N-【4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール0.313 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.337 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.449 gを得た。

【0142】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.70 (0H, d, J=8.4Hz), 7.86 - 7.93 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=2.0Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.8Hz)

(実施例44) N-【4-(4-エチルフェニル)チアゾール-2-イル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(4-エチルフェニル)チアゾール0.339 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.438 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.393 gを得た。

【0143】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 1.21 (3H, t, J=7.5Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5Hz), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.91 (1H, d, J=8.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例45) N-【4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル】】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)アミン(4.47 g、21.5 mmol)、DMA(5.0 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(5.19 g、23.6 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.96 g、8.3%)を得た。

【0144】¹H-NMR(DMSO, 400MHz): δ 1.48 (9H, s), 7.44 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.34 (1H, s), 10.58 (1H, s); MS(FAB) m/z: 391 M⁺;

(実施例46) N-【4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール0.368 g、DMA 5 mLな

らびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.407 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.510 gを得た。

【0145】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.47 - 7.52 (2H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.56 (1H, d, J=2.8Hz)

(実施例47) N-【(4,5-ジメチル)チアゾール-2-イル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール・塩酸塩0.182 g、ビリジン5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.304 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.281 gを得た。

【0146】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例48) N-【(5-プロモチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモチアゾール・臭化水素酸塩0.677 g、ビリジン5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.680 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.428 gを得た。

【0147】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.00 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.68 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例49) N-【(4-ビリジル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-アミノビリジン0.421 g、DMA 1.0 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド1.08 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.788 gを得た。

【0148】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 6.27 (2H, d, J=6.2Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.52 (2H, d, J=6.2Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7Hz), 11.10 (1H, s)

(実施例50) N-【(3-ビリジル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノビリジン0.321 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.825 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.820 gを得た。

【0149】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 7.38 (1H, dd, J=4.8, 3.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.28 - 8.31 (2H, m), 8.44 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 8.68 (1H, d, J=2.5Hz)

(実施例51) N-【(6-メチルビリジン-2-イ

ル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-メチルピリジン0.314g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.703gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.632gを得た。

【0150】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 2.43(3H, s), 7.07(1H, d, J=7.8Hz), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 8.01(1H, d, J=7.8Hz), 8.31(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.42(1H, d, J=2.7Hz), 11.21(1H, s)

(実施例52) N- (5-メチルピリジン-2-イ

ル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-メチルピリジン0.367g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.896gより、実施例1と同様な方法処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、0.506gを得た。

【0151】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS): δ (ppm) 2.32(3H, s), 7.61(1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 8.05(1H, bs), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61(1H, d, J=2.7Hz), 8.76(1H, s)

(実施例53) N- [4- (4-ジメチルアミノフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4- (4-ジメチルアミノフェニル)アニリン0.224g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.279gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物0.389gを得た。

【0152】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 2.94(6H, s), 6.80(2H, d, J=8.9Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.73(2H, d, J=8.7Hz), 7.90(1H, d, J=8.8), 8.35(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.47(1H, d, J=2.7Hz), 10.72(1H, s)

(実施例54) N- (アセナフテン-5-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5-アミノアセナフテン0.326g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.267gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.335gを得た。

【0152】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 3.35-3.42(4H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.78-7.83(2H, m), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.56(1H, d, J=2.7Hz), 10.63(1H, s)

(実施例55) N- (3-キノリニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノキノリン0.377g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.633gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.555gを得た。

【0153】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, dd, J=6.8, 3Hz), 7.94(1H, d, J=8.8Hz), 8.02(2H, dd, J=8.8, 8.0Hz), 8.39(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61(1H, d, J=2.7Hz), 8.86(1H, d, J=2.4Hz), 9.00(1H, d, J=2.4Hz), 11.22(1H, s)

(実施例56) N- (5-キノリニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
5-アミノキノリン0.326g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.547gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.704gを得た。

【0154】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.62(1H, dd, J=8.6, 4.1Hz), 7.81-7.99(3H, m), 8.38(1H, d, d, J=8.8, 2.7Hz), 8.59(1H, d, J=8.6Hz), 8.67(1H, d, J=2.6Hz), 8.96(2H, d, J=4.1Hz), 10.88(1H, s)

(実施例57) N- (8-キノリニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
8-アミノキノリン0.326g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.525gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.634gを得た。

【0155】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.64-7.71(2H, m), 7.81(1H, d, J=7.1Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.86(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.46(1H, d, J=8.3Hz), 8.55(1H, d, J=2.7Hz), 8.74(1H, d, J=7.5Hz), 8.93(1H, d, 4.2Hz), 10.85(1H, s)

(実施例58) N- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩
実施例4で製造したN- [4- (tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(5.60g、14.3mmol)、ジオキサン(6.5mL)および4-N塩化水素/ジオキサン溶液(1.0mL)を使用し、実施例8に記載した方法に従い、標記目的化合物(4.62g、収率9.9%)を得た。

【0156】¹H-NMR(DMSO, 400MHz): δ 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.91 (1H, s), 10.89 (1H, s);

(実施例59) N- (イソキノリン-1-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
1-アミノイソキノリン0.394g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.752gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.599gを得た。

【0157】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.89-7.97(2H, m), 8.03-8.06(1H, m), 8.22(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.37(1H, d, J=5.6Hz), 8.56-8.59(1H, m), 8.64-8.65(1H, m)

50 (実施例60) N- (2-メトキシカルボニルピリジン

–3–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

3–アミノピラジン–2–カルボン酸メチルエステル0.338g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.583gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物0.617gを得た。

【0158】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS): δ (ppm) 4.07 (3H, s), 7.67 (1H, d, J =8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J =8.2, 2.7Hz), 8.49 (1H, d, J =2.3Hz), 8.53 (1H, d, J =2.7Hz), 8.59 (1H, d, J =2.3Hz), 11.32 (1H, s)

(実施例61) N–[4–(3–ニトロフェニル)チアゾール–2–イル]–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–4–(3–ニトロフェニル)チアゾール0.439g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.524gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.728gの結晶を得た。

【0159】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.76 (1H, t, d =8.8Hz), 7.92 (1H, d, J =8.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J =1.2, 8.8Hz), 8.39 (2H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 8.63 (1H, d, J =2.8Hz), 8.76 (1H, t, J =2.8Hz)

(実施例62) N–(6–(2–クロロピラジン–3–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド5–アミノ–2–クロロピラジン0.257g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.554gの結晶を得た。

【0160】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.57 (1H, d, J =8.8Hz), 7.92 (1H, d, J =8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J =2.9, 8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J =2.9, 8.8Hz), 8.56 (1H, d, J =2.9Hz), 8.71 (1H, d, J =2.9Hz)

(実施例63) N–(4–メチル–3–ニトロピラジン–2–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–4–メチル–3–ニトロピラジン0.306g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.482gの結晶を得た。

【0161】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.51 (1H, d, J =5.0Hz), 7.90 (1H, d, J =8.8Hz), 8.26 (1H, d, J =2.8Hz), 8.38 (1H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 8.56 (1H, d, J =5.0Hz)

(実施例64) 2,5–ビス(2–クロロ–5–ニトロベンゾイルアミノ)ピラジン

2,5–ジアミノピラジン2塩酸塩0.182g、トリエチルアミン0.335mL、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gよ

り、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.254gの結晶を得た。

【0162】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.87 (1H, d, J =8.8Hz), 7.92 (1H, d, J =8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz), 8.25 (1H, d, J =8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J =3.0Hz), 8.54 (1H, d, J =3.0Hz), 8.71 (1H, s), 10.96 (1H, s), 11.30 (1H, s)

(実施例65) N–(4–メチルピリミジン–2–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–4–メチルピリミジン0.218g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.341gの結晶を得た。

【0163】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.10 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J =5.2Hz), 11.39 (1H, s)

(実施例66) N–(2–メトキシカルボニルチオフェン–3–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

3–アミノチオフェン–2–カルボン酸メチルエステル0.314g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.590gの結晶を得た。

【0164】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.93 (1H, d, J =8.6Hz), 7.96–8.03 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J =3.0, 8.6Hz), 8.56 (1H, d, J =3.0Hz), 10.67 (1H, s)

(実施例67) N–(6–メトキシベンゾチアゾール–2–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–6–メトキシベンゾチアゾール0.360g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.577gの結晶を得た。

【0165】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.08 (1H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 7.65 (1H, d, J =2.8Hz), 7.71 (1H, d, J =8.8Hz), 7.92 (1H, d, J =8.8Hz), 8.39 (1H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 8.64 (1H, d, J =2.8Hz)

(実施例68) N–(6–クロロベンゾチアゾール–2–イル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–6–クロロベンゾチアゾール0.368g、DMA 5mLならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.751gの結晶を得た。

【0166】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, TMS): δ (ppm) 7.52 (1H, dd, J =2.8, 8.8Hz), 7.81 (1H, d, J =8.8Hz), 7.94 (1H, d, J =8.8Hz), 8.22 (1H, d, J =2.8Hz), 8.40 (1H, dd, J =3.0, 8.8Hz)

0, 8.8Hz), 8.66(1H,d,J=3.0Hz)

(実施例69) N-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-クロロベンゾチアゾール0.368

g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.464gの結晶を得た。

【0167】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.3

8(1H,t,J=7.8Hz), 7.59(1H,d,J=7.8Hz), 7.93(1H,d,J=

10

8.6Hz), 8.06(1H,d,J=7.8Hz), 8.40(1H,dd,J=3.0, 8.6Hz)

z), 8.67(1H,d,J=3.0Hz)

(実施例70) N-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-フルオロベンゾチアゾール0.336

g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.512gの結晶を得た。

【0168】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.3

1-7.39(1H,m), 7.80-7.88(1H,m), 7.94(1H,d,J=8.8Hz),

7.96(1H,dd,J=3.0, 8.8Hz), 8.40(1H,dd,J=3.0, 8.8Hz)

z), 8.66(1H,d,J=3.0Hz)

(実施例71) N-(4-エトキシカルボニルビラゾール-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-4-エトキシカルボニルビラゾール0.310g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.579gの結晶を得た。

【0169】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 1.2

9(3H,t,J=7.2Hz), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 6.11(1H,s),

7.92(1H,d,J=8.8Hz), 8.38(1H,dd,J=2.9, 8.8Hz), 8.66

(1H,d,J=2.9Hz)

(実施例72) N-(5-フェニルビラゾール-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-5-フェニルビラゾール0.318g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.636gの結晶を得た。

【0170】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.0

6(1H,s), 7.34-7.52(3H,m), 7.87(1H,d,J=8.8Hz), 7.7

8(2H,d,J=7.8Hz), 8.32(1H,dd,J=3.0, 8.8Hz), 8.41(1

H,s), 11.28(1H,s)

(実施例73) N-(3, 5-ジメトキシピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3, 5-ジメトキシピリミジン0.310

g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.498gの結晶を得た。

【0171】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 3.5

8(6H, s), 5.90(1H, s), 7.83(1H,d,J=8.8Hz), 8.26(1

H,dd,J=2.7, 8.8Hz), 8.36(1H,d,J=2.7Hz), 11.38(1H,

s)

(実施例74) N-(3, 5-ジメチルピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3, 5-ジメチルピリミジン0.246

g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.159gの結晶を得た。

【0172】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 2.2

5(6H,s), 6.86(1H,s), 7.80(1H,d,J=8.8Hz), 8.27-8.3

3(2H,m), 11.28(1H,s)

(実施例75) N-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール0.336

g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.583gの結晶を得た。

【0173】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.3

5(1H,dd,J=2.2, 8.8Hz), 7.69(1H,s), 7.70(1H,d,J=8.8

Hz), 7.91(1H,d,J=8.8Hz), 8.37(1H,dd,J=2.2, 8.8Hz),

8.61(1H,d,J=2.2Hz)

(実施例76) N-(4-メトキシカルボニルチオフェン-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-4-メトキシカルボニルチオフェン・塩酸塩0.386g、トリエチルアミン0.335mL、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.546gの結晶を得た。

【0174】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 3.8

4(3H,s), 7.92(1H,d,J=8.7Hz), 8.08(1H,d,J=2.9Hz),

8.38(1H,dd,J=2.9, 8.7Hz), 8.44(1H,d,J=2.9Hz), 8.53

(1H,d,J=2.9Hz), 10.54(1H,s)

(実施例77) N-(5-ブロモピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモピリミジン0.348g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.541gの結晶を得た。

【0175】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ(ppm) 7.8

4(1H,d,J=8.8Hz), 8.32(1H,dd,J=2.9, 8.8Hz), 8.41(1

H,d,J=2.9Hz), 8.83(2H,s), 10.65(1H,s)

50

(実施例78) N-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン0.287g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.336gの結晶を得た。

【0176】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.34(3H, s), 7.31(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(1H, d, J=2.9, 8.8Hz), 8.39(1H, d, J=2.9Hz), 10.67(1H, s)

(実施例79) N-[3-カルボエトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3-カルボエトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン0.451g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.544gの結晶を得た。

【0177】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.82(4H, m), 2.63-2.80(4H, m), 4.26(2H, q, J=7.3Hz), 7.94(1H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.56(1H, d, J=2.2Hz), 10.65(1H, s)

(実施例80) N-(3-ニトロピリジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 2-アミノ-3-ニトロピリジン0.278g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.405gの結晶を得た。

【0178】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.59(1H, dd, J=4.8, 8.1Hz), 7.92(1H, d, J=8.8Hz), 8.32(1H, d, J=2.9Hz), 8.39(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.51(1H, d, J=8.1Hz), 8.77(1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 11.97(1H, s)

(実施例81) N-(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン0.326g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.528gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物0.478gの結晶を得た。

【0179】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.96(1H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, d, J=2.9Hz), 8.41(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.96(1H, s), 11.32(1H, s)

(実施例82) N-(1-メチルベンズイミダゾ-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-1-メチルベンズイミダゾール(アルドリッヂ社市販品、0.294g、2.0mmol)をDM

10

A (5mL)に溶解し、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.528g、2.4mmol)を加えて室温にて2-5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水

(5mL)、水(20mL)を加え、生じた固体をろ取り、水およびジソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して粗製の標記目的化合物(0.438g)を得た。得られた粗製の標記目的化合物(0.438g)を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.043g、収率7%)を得た。

【0180】R 0.40(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.68 (3H, s), 7.24-7.34 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(EI) m/z: 330(M⁺);

(実施例83) N-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン(アルドリッヂ社市販品、0.328g、2.0mmol)、DMA (5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.528g、2.4mmol)を使用して、実施例1に記載した方法に従い反応を行った。反応溶液に飽和重曹水(5mL)、水(20mL)を加えて生じた固体をろ取り、水およびジソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(0.363g、収率5.2%)を得た。

20

【0181】R 0.61(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 12.02 (1H, s);

MS(EI) m/z: 347 (M⁺H⁺);

(実施例84) N-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン(アルドリッヂ社市販品、0.436g、2.0mmol)、DMA (5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.660g、3.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.477g、収率5.9%)を得た。

【0182】R 0.20(ヘキサン:酢酸エチル、2:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 12.10 (1H, s);

50

MS(EI) m/z: 400 M⁺;(実施例85) N-(1, 3, 4-チアジアゾ-2-イ
ル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサ
ミド2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール (東京化成市
販品、0. 202 g、2. 0 mmol)、DMA (5 mL)
ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド
(0. 528 g、2. 4 mmol)を使用して、実施例
2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 489
g、収率86%)を得た。[0183] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.92 (1
H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.6
5 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.31 (1H, s);MS(EI) m/z: 284 M⁺;(実施例86) N-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾ
ール-4-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)
カルボキサミド4-アミノ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール (東京
化成市販品、0. 302 g、2. 0 mmol)、DMA
(5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
クロリド (0. 528 g、2. 4 mmol)を使用して、
実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.
561 g、収率84%)を得た。[0184] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 7.70 (1
H, t, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H,
d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.66
(1H, d, J=8.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.39 (1
H, br);MS(EI) m/z: 334 M⁺;(実施例87) N-[4-[4-(tert-ブトキシ
カルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロ
ロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]
アニリン (Synth. Commun., Vol. 1, 2, 1998, 963) (0. 284 g、1. 0
mmol)、DMA (5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標
記目的化合物 (0. 335 g、収率72%)を得た。[0185] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.49 (9
H, s), 7.52-7.62 (4H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.
35 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.2 Hz),
9.43 (1H, s), 10.77 (1H, s);MS(EI) m/z: 467 (M + H)⁺;(実施例88) N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサ
ミド・1塩酸塩実施例87で製造した、N-[4-[4-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(0. 200 g、0. 427 mmol)を1N塩化水素
/1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL)に懸濁させ、1週
間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈して固体を
ろ取、1, 4-ジオキサン、エチルエーテルで洗浄し
た。得られた固体を減圧乾燥して、標記目的化合物
(0. 131 g、収率76%)を得た。[0186] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.32 (2
H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H,
d, J=8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H,
d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49
(1H, d, J=2.9 Hz), 10.85 (1H, s);MS(EI) m/z: 367 (M - HCl)⁺;(実施例89) N-(6-クロロピリダジン-2-イ
ル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサ
ミド3-アミノ-6-クロロピリダジン (ランカスター社市
販品、0. 259 g、2. 0 mmol)、DMA (5 mL)
ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
クロリド (0. 528 g、2. 4 mmol)を使用して、実施例
2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 513
g、収率82%)を得た。[0187] R_f 0.46(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.90 (1H, d, J=8.8
Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9,
8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.9
Hz), 12.10 (1H, s);MS(FAB) m/z: 313 (M + H)⁺;(実施例90) N-[6-(4-フルオロベンジル)ペ
ンソチアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニト
ロフェニル)カルボキサミド6-(4-フルオロベンジル)-2-アミノベンゾチア
ゾール (Chem. Pharm. Bull., Vol. 40, 1992, 2055) (0. 258 g、1. 0
mmol)、DMA (5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記
目的化合物 (0. 315 g、収率36%)を得た。[0188] R_f 0.45(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 4.07 (2H, s), 7.12
(1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.
36 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J
=8.8 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.64 (1H,
d, J=2.9 Hz);MS(FAB) m/z: 442 (M + H)⁺;(実施例91) N-[4-(6-アセトキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イル
メトキシ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェ

ニル) カルボキサミド

4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) アニリン (0. 787 g, 2. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 528 g, 2. 4 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、粗製の標記目的化合物 (1. 17 g)を得た。得られた粗製の標記目的化合物 (0. 612 g) をメタノール (5 mL) 中で1. 5時間懸濁した。生じた固体をろ取してメタノールにて洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 486 g、収率43%)を得た。

【0189】R: 0.14(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.52 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.71 (d, 1H, J=16.0 Hz), 3.10 (d, 1H, J=16.0 Hz), 4.03 (d, 1H, J=10.3 Hz), 4.14 (d, 1H, J=10.3 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=2. 9, 8.8 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 567 (M + H)⁺;

(実施例9 2) N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例9 1で製造した、N-[4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 342 g, 0. 603 mmol) をメタノール (6 mL) に懸濁させ、2.5 wt %ナトリウムメトキシド-メタノール溶液を少量加えて21時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、次いで、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶剤を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, V/V)を用いて精製し、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 153 g、収率48%)を得た。

【0190】R: 0.48(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.40 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.69 (d, 1H, J=6.1 Hz), 3.00 (d, 1H, J=16.1 Hz), 4.09 (d, 1H, J=0.3 Hz), 4.13 (d, 1H, J=10.3 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, br), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.57 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 525 (M + H)⁺;

(実施例9 3) N-[4-(メタンスルホニルア

ニル) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例8で製造したN-[4-(4-アミノフェニル) フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 404 g, 1. 0 mmol) をDMA (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 279 mL, 2. 0 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0. 116 mL, 1. 5 mmol) を加えて室温にて5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (4 mL)、水 (2.0 mL)、酢酸エチル (2.0 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 238 g、53%)を得た。

【0191】R: 0.51(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.02 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9Hz), 9.83 (1H, s), 10.80 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 446 (M + H)⁺;

(実施例9 4) N-[4-[4-(4-トルエンスルホニルアミノ) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例8 8で製造したN-[4-(4-アミノフェニル) フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 404 g, 1. 0 mmol) をDMA (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 279 mL, 2. 0 mmol)、4-トルエンスルホニルクロリド (0. 286 g, 1. 5 mmol) を加えて室温にて4. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (4 mL)、水 (2.0 mL) を加え、さらに酢酸エチル (2.0 mL) を加え分液した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 365 g, 70%)を得た。

【0192】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.34 (3H, s), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.34 (1H, s), 10.77 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 522 (M + H)⁺;

(実施例9 5) N-[4-[(ビリミジン-2-イル) アミノスルホニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

スルファジアジン(アルドリッヂ社市販品、0. 250 g, 1. 0 mmol)、DMA (9 mL) ならびに2-

クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.208g、収率48%)を得た。

【0193】R_r 0.07(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.06 (1H, t, J=5.1 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.51 (2H, d, J=5.1 Hz), 8.52 (1H, m), 11.09 (1H, br), 11.76 (1H, br);

MS(FAB) m/z: 434 (M + H)⁺;

(実施例96) N-[4-(チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニルアミン(マルク社市販品、0.510g、2.0mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.528g、2.4mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.843g、収率97%)を得た。

【0194】R_r 0.58(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.84 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.84 (4H, m), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.04 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 439 (M + H)⁺;

(実施例97) N-[4-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]アミノスルホニル(シグマ社市販品、0.534g、2.0mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.528g、2.4mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.763g、収率85%)を得た。

【0195】R_r 0.68(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.95 (3H, s), 2.06 (3H, s), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.02 (1H, s), 1.78 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 451 (M + H)⁺;

(実施例98) N-[4-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルフィソミジン(和光純薬社市販品、0.278g、

1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.054g、収率12%)を得た。

【0196】R_r 0.55(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.82-7.94 (6H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.03 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 462 (M + H)⁺;

(実施例99) N-[5-(メチル-1-イソキサゾール-3-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミドスルファメトキサゾール(東京化成社市販品、0.253g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.325g、収率74%)を得た。

【0197】R_r 0.70(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.30 (3H, s), 6.16 (1H, s), 7.85-7.92 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.14 (1H, s), 11.40 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 437 (M + H)⁺;

(実施例100) N-[4-(ビリジン-2-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルフィソミジン(東京化成社市販品、0.278g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.408g、収率94%)を得た。

【0198】R_r 0.57(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.88 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, ddd, J=1.5, 8.8, 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.03 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 433 (M + H)⁺;

(実施例101) N-[4-(チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファメチゾール(東京化成社市販品、0.270g、

1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 060 g、収率 13%)を得た。

【0199】 R_f 0.47(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.46(3H, s), 7.81(2H, d, J =8.8 Hz), 7.86(2H, d, J =8.8 Hz), 7.91(1H, d, J =8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J =2.9, 8.8 Hz), 8.51(1H, d, J =2.9 Hz), 11.07(1H, s);

MS(FAB) m/z: 454 (M + H) $^+$;

(実施例102) N-[4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファクロロピリダジン(シグマ社市販品、0. 284 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 454 g、収率 9.7%)を得た。

【0200】 R_f 0.54(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.77-7.97(7H, m, J =8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J =2.9, 8.8 Hz), 8.51(1H, d, J =2.9 Hz), 11.11(1H, s);

MS(FAB) m/z: 468 (M + H) $^+$;

(実施例103) N-[4-[(1H-インダゾール-6-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[(6-インダゾール)アミノスルホニル]アニリン(アルドリッジ社市販品、0. 288 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 454 g、収率 9.7%)を得た。

【0201】 R_f 0.71(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 6.90(1H, dd, J =2.2, 8.8 Hz), 7.27(1H, d, J =2.2 Hz), 7.61(1H, d, J =8.8 Hz), 7.79(2H, d, J =8.8 Hz), 7.82(2H, d, J =8.8 Hz), 7.88(1H, d, J =8.8 Hz), 7.94(1H, s), 8.34(1H, dd, J =2.9, 8.8 Hz), 8.50(1H, d, J =2.9 Hz), 1.03(1H, s), 11.05(1H, s);

MS(FAB) m/z: 472 (M + H) $^+$;

(実施例104) N-[4-[(3, 4-ジメチルイソキサゾール-6-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミドスルファイソキサゾール(シグマ社市販品、0. 267 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに

2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 364 g、収率 8.1%)を得た。

【0202】 R_f 0.41(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.68(3H, s), 2.10(3H, s), 7.79(2H, d, J =8.8 Hz), 7.91(2H, d, J =8.8 Hz), 7.91(1H, d, J =8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J =2.9, 8.8 Hz), 8.56(1H, d, J =2.9 Hz), 11.15(1H, s); MS(FAB) m/z: 451 (M + H) $^+$;

(実施例105) N-[4-[(5-メトキシピリミジン-2-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファメテール(シグマ社市販品、0. 280 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 377 g、収率 9.7%)を得た。

【0203】 R_f 0.71(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 3.80(3H, s), 7.87(2H, d, J =8.8 Hz), 7.91(1H, d, J =8.8 Hz), 7.98(2H, d, J =8.8 Hz), 8.30(2H, s), 8.36(1H, dd, J =2.2, 8.8 Hz), 8.52(1H, d, J =2.2 Hz), 11.09(1H, s), 11.46(1H, br);

MS(FAB) m/z: 464 (M + H) $^+$;

(実施例106) N-[4-[(アミジノアミノスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファグアニジン(シグマ社市販品、0. 214 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 242 g、1. 1 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 280 g、収率 7.0%)を得た。

【0204】 R_f 0.24(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 6.70(4H, br), 7.77(2H, d, J =8.8 Hz), 7.81(2H, d, J =8.8 Hz), 7.91(1H, d, J =8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J =2.2, 8.8 Hz), 8.51(1H, d, J =2.2 Hz), 10.98(1H, s);

MS(FAB) m/z: 398 (M + H) $^+$;

(実施例107) N-[4-[(ブチルアミノカルボニルアミノスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

1-ブチル-3-スルファニルイルウレア(アルドリッジ社市販品、0. 271 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香

酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 346 g、収率7.6%)を得た。
【0205】R_r 0.24(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 0.82 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.18 (1H, m), 1.31 (1H, m), 2.94 (1H, m), 6.44 (1H, m), 7.90-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.48 (1H, br), 1.12 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 455 (M + H)⁺;

(実施例108) N-[(4-[(2-フェニル-2-ヒドロキシ-3-イソブチル)アミノ]スルホニル)フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

スルファフェナゾール(シグマ社市販品、0. 314 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 428 g、収率8.6%)を得た。

【0206】R_r 0.63(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 5.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.48 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.13 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 498 (M + H)⁺;

(実施例109) N-[(4-フェニル-5-テトラデシルチアゾール-2-イソブチル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

2-アミノ-4-フェニル-5-テトラデシルチアゾール(アルドリッチ社市販品、0. 373 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 311 g、収率5.6%)を得た。

【0207】R_r 0.59(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.10-1.47 (10H, m), 1.71 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.16-7.28 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.7, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.7 Hz);

MS(FAB) m/z: 566 (M + H)⁺;

(実施例110) N-[(5-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イソブチル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

2-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール

ル・硫酸塩(アルドリッチ社市販品、0. 177 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 141 g、収率3.9%)を得た。

【0208】R_r 0.59(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.56 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (2H, m), 8.40 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(EI) m/z: 360 M⁺;

(実施例111) N-[(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イソブチル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

2-アミノ-4-(3, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール(マイブリッジ社市販品、0. 212 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 361 g、収率9.1%)を得た。

【0209】R_r 0.43(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.52 (1H, ddd, J=2.2, 8.8, 8.8 Hz), 7.79 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, ddd, J=2.2, 2.2, 8.8 Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(EI) m/z: 395 M⁺;

(実施例112) N-[(3-(2-メチルピリミジン-4-イソブチル)フェニル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

4-(3-アミノフェニル)-2-メチルピリミジン(マイブリッジ社市販品、0. 185 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 198 g、収率5.2%)を得た。

【0210】R_r 0.06(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.69 (3H, s), 7.57 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, m), 8.78 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.94 (1H, s);

MS(EI) m/z: 368 M⁺;

(実施例113) N-[(4-(モルホリン-4-イソブチル)フェニル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

50 ボキサミド

N-(4-アミノフェニル) モルホリン (メイブリッジ社市販品、0.179 g、1.0 mmol)、DMA (2.5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.264 g、1.2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.288 g、収率80%)を得た。

【0211】R: 0.06(ヘキサン:酢酸エチル、3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.08 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.74 (4H, t, J=4.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.49 (1H, s);

MS(EI) m/z: 361 M⁺;

(実施例114) N-[4-(ビペリジン-1-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

N-(4-アミノフェニル)ビペリジン (メイブリッジ社市販品、0.176 g、1.0 mmol)、DMA (2.5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.264 g、1.2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.249 g、収率69%)を得た。

【0212】R: 0.06(ヘキサン:酢酸エチル、3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.55 (2H, m), 1.62 (4H, m), 3.10 (4H, t, J=5.6 Hz), 6.94 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.54 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.42 (1H, s);

MS(EI) m/z: 359 M⁺;

(実施例115) N-(4-エチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド1塩酸塩

実施例5で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.583 g、2.0 mmol) をメタノール (1.0 mL) に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.51 mg、4.0 mmol) およびアセトアルデヒド (0.224 mL、4.0 mmol) を加えて0度にて30分攪拌した。反応溶液に水 (2.0 mL)、飽和重曹水 (1 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水で洗浄後、酢酸エチルに溶解させた。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、3:1-1:1, V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (0.263 g、収率41%)を得た。

【0213】R: 0.38(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz)

z), 3.17 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2 Hz);

MS(FAB) m/z: 319 M⁺;

(実施例116) N-[4-(4-トルエンスルホニルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例5で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.291 g、1.0 mmol)、DMA (5 mL)、トリエチルアミン (0.209 mL, 1.5 mmol)、4-トルエンスルホニルクロリド (0.286 g、1.5 mmol) を使用して、実施例3に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.249 g、収率29%)を得た。

【0214】R: 0.64(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.35 (3H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.14 (1H, s), 10.63 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 446 (M + H)⁺;

(実施例117) N-(4-アセチルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例5で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.291 g、1.0 mmol)、DMA (3 mL)、アセチルクロリド (0.078 mL, 1.1 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.255 g、収率76%)を得た。

【0215】R: 0.54(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.04 (3H, s), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.95 (1H, s), 10.63 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 334 (M + H)⁺;

(実施例118) N-[4-(4-アセチルアミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例8で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.303 g、0.75 mmol)、DMA (4 mL)、トリエチルアミン (0.627 mL, 4.5 mmol)、アセチルクロリド (0.117 mL, 1.65 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.2

6.3 g、收率86%)を得た。

【0216】R: 0.56(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.07 (3H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9Hz), 10.02 (1H, s), 10.78 (1H, s); MS(FAB) m/z: 410 (M + H)⁺;

(実施例1 19) N-(4-ペンソイルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例5 8で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291 g, 1.0 mmol)、DMA (3mL)、ペンソイルクロリド(0.128 mL, 1.1 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.317 g、收率80%)を得た。

【0217】R: 0.67(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.50-7.63 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.28 (1H, s), 10.70 (1H, s); MS(FAB) m/z: 396 (M + H)⁺;

(実施例1 20) N-[4-(4-ペンソイルアミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例8 8で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303 g, 0.75 mmol)、DMA (3mL)、トリエチルアミン(0.314 mL, 2.25 mmol)、ペンソイルクロリド(0.096 mL, 0.83 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.312 g、收率88%)を得た。

【0218】R: 0.73(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.52-7.62 (3H, m), 7.69 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (3H, m), 7.98 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.35 (1H, s), 10.80 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 472 (M + H)⁺;

(実施例1 21) N-[4-(4-メチルペンソイルアミノフェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例1 15で製造したN-(4-アミノフェニル)-

(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291 g, 1.0 mmol)、DMA (3mL)、4-メチルペンソイルクロリド(0.145 mL, 1.1 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.302 g、收率74%)を得た。

【0219】R: 0.55(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9Hz), 10.19 (1H, s), 10.69 (1H, s); MS(FAB) m/z: 410 (M + H)⁺;

(実施例1 22) N-[4-(4-メチルペンソイルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例8 8で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303 g, 0.75 mmol)、DMA (3mL)、トリエチルアミン(0.314 mL, 2.25 mmol)、4-メチルペンソイルクロリド(0.109 mL, 0.83 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.309 g、收率85%)を得た。

【0220】R: 0.72(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.25 (1H, s), 10.79 (1H, s); MS(FAB) m/z: 468 (M + H)⁺;

(実施例1 23) N-[4-(ビリジン-3-イルカルボニルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例5 8で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291 g, 1.0 mmol)、DMA (3mL)、ニコチノイルクロリド・塩酸塩(0.336 g, 1.9 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.149 g、收率38%)を得た。

【0221】R: 0.29(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.58 (1H, dd, J=2.9, 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, dd, J=1.5, 2.2, 8.0 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.77 (1H, dd, J=1.5, 5.1 Hz),

9.12 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.48 (1H, s), 10.73 (1H, s);

MS(EI) m/z : 396 M^+ ;

(実施例124) N-[4-[4-(ビリジン-3-イールカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(実施例88)で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)

カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.314mL、2.25mmol)、ニコチノイルクロリド・塩酸塩(0.294g、1.65mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.263g、収率74%)を得た。

【0222】 R_r 0.55(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.59 (1H, dd, $J=2.9$, 7.3 Hz), 7.70-7.74 (4H, m), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (1H, ddd, $J=2.2$, 2.2, 8.1 Hz), 8.36 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.78 (1H, m), 9.14 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 10.54 (1H, s), 10.81 (1H, s);

MS(EI) m/z : 472 (M + H)⁺;

(実施例125) N-[4-(ビリジン-4-イールカルボニルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(実施例58)で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291g、1.0mmol)、DMA(3mL)、イソニコチノイルクロリド・塩酸塩(0.356g、2.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.216g、収率59%)を得た。

【0223】 R_r 0.48(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 10.55 (1H, s), 10.74 (1H, s);

MS(EI) m/z : 396 M^+ ;

(実施例126) N-[4-[4-(ビリジン-4-イールカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(実施例88)で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-4-イール-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.314mL、2.25mmol)、イソ

ニコチノイルクロリド・塩酸塩(0.267g、1.5mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.256g、収率72%)を得た。

【0224】 R_r 0.53(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.70-7.74 (4H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.8 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 10.60 (1H, s), 10.81 (1H, s); MS(EI) m/z : 472 M^+ ;

(実施例127) N-(4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(実施例58)で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291g、1.0mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.279mL、2.0mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド(0.153mL、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.139g、収率32%)を得た。

【0225】 R_r 0.68(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.09 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53-7.62 (5H, m), 7.75 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.21 (1H, s), 10.64 (1H, s);

MS(FAB) m/z : 432 (M + H)⁺;

(実施例128) N-[4-(ベンゼンスルホニルアミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(実施例88)で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.209mL、1.5mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド(0.119mL、0.9mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.308g、収率75%)を得た。

【0226】 R_r 0.70(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.18 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53-7.95 (12H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.40 (1H, br), 10.76 (1H, s);

MS(FAB) m/z : 508 (M + H)⁺;

(実施例129) N-(4-エタンスルホニルアミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボ

50

キサミド

実施例5 8で製造したN-[(4-アミノフェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド・1塩酸塩(0.291g、1.0mmol)をピリジン(3mL)に溶解し、エタンスルホニルクロリド(0.153mL、1.2mmol)を加えて室温にて6時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(3mL)、水(20mL)、酢酸エチル(1mL)を加え、生じた不溶物をろ取り、水およびジソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(0.254g、収率66%)を得た。

【0227】R_f 0.34(メチレンクロリド:メタノール, 20:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.20 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.06 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.73 (1H, s), 10.69 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 384 (M + H)⁺;

(実施例1 3 0) N-[(4-(4-エタンスルホニルアミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例8 8で製造したN-[(4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、エタンスルホニルクロリド(0.085mL、0.90mmol)を使用して、実施例5 0に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.267g、収率7.7%)を得た。

【0228】R_f 0.32(メチレンクロリド:メタノール, 20:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.21 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.12 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.88 (1H, s), 10.80 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 460 (M + H)⁺;

(実施例1 3 1) N-[(4-(ジエチルアミノ)-2-メチルフェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

2-アミノ-5-(ジエチルアミノ)トルエン・塩酸塩(東京化成市販品、0.429g、2.0mmol)、DMA(5mL)、トリエチルアミン(0.335mL、2.4mmol)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.528g、2.4mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.431g、収率60%)を得た。

【0229】¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.09 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.33 (4H, m), 6.53

(2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.86 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 361 (M⁺);

(実施例1 3 2) N-[(4-(4-tert-ブトキシカルボニルビペラジン-1-イル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

4-(4-アミノフェニル)ビペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエスティル(Tetrahydro n Lett., vol. 41, 2000, 385) (5.08g、18.3mmol)、DMA(50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(4.84g、22.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.62g、収率90%)を得た。

【0230】R_f 0.56(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.49 (9H, s), 3.13 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.59 (4H, t, J=5.1 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 460 (M⁺);

(実施例1 3 3) N-[(4-(ビペラジン-1-イル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例1 3 2で製造した、N-[(4-(4-tert-ブトキシカルボニルビペラジン-1-イル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド(6.15g、13.3mmol)を2N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(40mL)に懸濁させ、20時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈して不溶物をろ取り、1,4-ジオキサン、エチルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧乾燥して、標記目的化合物(5.17g、収率90%)を得た。

【0231】¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 3.23 (4H, m), 3.37 (4H, m), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.40 (1H, m), 10.62 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 361 (M + H)⁺;

(実施例1 3 4) N-[(4-(4-アセトキシフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

(1 3 4 a) 4-(4-アセトキシフェニル)アニリン4-(4-アセトキシフェニル)ニトロベンゼン(J. Am. Chem. Soc., 66, 1944, 1245) (0.860g、3.34mmol)をエタノール(9mL)に溶解し、5%パラジウム-カーボン触媒(0.18g)を加えて室温で2時間攪拌した。触媒を

ろ別後、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.699g、収率9.2%)を得た。

【0232】R: 0.11(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.32 (3H, s), 3.73 (2H, br), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz);

(134b) N- [4-(4-アセトキシフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例134aで製造した4-(4-アセトキシフェニル)アニリン(0.694g、3.05mmol)、DMA(7mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.873g、3.97mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.03g、収率8.2%)を得た。

【0233】R: 0.16(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.30 (3H, s), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9Hz), 10.82 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 411 (M + H)⁺;

(実施例135) N- [4-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例134で製造したN- [4-(4-アセトキシフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.882g、2.14mmol)をメタノール溶液(18mL)に懸濁させ、2.5wt %ナトリウムメキシドメタノール溶液を少量加えて2.2時間攪拌した。反応溶液に酢酸を加えてpHを4にして、不溶物をろ取した。得られた固体をメタノールで洗浄し、減圧乾燥して粗製の標記目的化合物(0.728g)を得た。得られた粗製の標記目的化合物(0.728g)をエタノールに加熱溶解し、3日間静置した。生じた固体をろ別し、ろ液の溶媒を留去、減圧乾燥して標記目的化合物(0.269g、収率3.4%)を得た。

【0234】R: 0.09(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.53 (1H, s), 10.75 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 369 (M + H)⁺;

(実施例136) N- (4-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例58で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291g、1.0mmol)をDMA(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.209mL, 1.5mmol)、メタンスルホニルクロリド

10 (0.116mL, 1.5mmol)を加えて室温にて20時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(1.5mL)、水(1.5mL)を加え、生じた不溶物をろ取した。得られた固体を水およびジソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(0.210g、5.7%)を得た。

【0235】R: 0.64(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.97 (3H, s), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.65 (1H, s), 10.71 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 370 (M + H)⁺;

(実施例137) N- (4-n-ヘキシルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例58で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.583g、2.0mmol)、メタノール(10mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(138mg、1.1mmol)およびn-ヘキサナー(0.288mL、2.4mmol)を使用して、実施例115に記載した方法に従い、高極性化合物として標記目的化合物(0.247g、収率3.3%)を得た。

【0236】R: 0.56(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.65 (8H, m), 3.12 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.62 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2 Hz);

MS(FAB) m/z: 375 M⁺;

(実施例138) N- [4-(N、N-ジエチルアミノ)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例137において、低極性化合物として標記目的化合物(0.162g、収率1.8%)を得た。

【0237】R: 0.79(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.90 (6H, m), 1.26-1.38 (12H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 3.26 (4H, t, J=50

7.3 Hz), 6.63 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.42 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.62 (1H, br), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz); (実施例1 3 9) N-[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イール]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(139a) 2-アミノ-5-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-1-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-ブロモエタン-1-オーン(9.81 g, 3.0 mmol)をアセトン50mLに溶解した中に、オウレア(4.56 g, 6.0 mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水およびヘキサンを加え攪拌、析出した固体を濾取、水洗後乾燥し、標記目的化合物(8.92 g、収率9.8%)を得た。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ 1.40 (9H, s), 6.71 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.97 (1H, s.), 7.52 (2H, s.);

(139b) N-[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イール]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例139aで製造した2-アミノ-5-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール(0.32 g, 1.03 mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.25 g, 1.13 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.446 g、収率8.8%)を得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ 1.42 (9H, s), 7.11 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8);

(実施例140) N-(ビラジン-2-イール)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノビラジン(0.297 g, 3.13 mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.833 g, 3.79 mmol)を使用して、実施例1に記載した方法に従い反応を行った。反応液に飽和重曹水(10mL)、水(10mL)ならびに酢酸エチル(20mL)を加えて分液した。得られた有機層を分離し、飽和食塩水(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:酢酸エチル, 1:5 V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.277 mg)を得た。これをジソブロピルエーテル中で固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物(0.18 g、収率2

1%)を得た。

[0240] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz, TMS): δ 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31-8.35 (2H, m), 8.47 (1H, d, J=2.5 Hz) δ 8.62 (1H, bs), δ 8.68 (1H, d, J=2.7 Hz) δ , δ 9.68 (1H, bs);

(実施例141) N-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イール)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾール(0.30 g, 1.80 mmol)、DMA(5mL)に溶解し、そこにDPPA(0.44mL, 2.0 mmol)、トリエチルアミン(0.28mL, 2.0 mmol)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸(0.37 g, 1.82 mmol)を加え、一晩室温で攪拌した。実施例62と同様に処理して粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 5:1 V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.19 mg)を得た。これをジソブロピルエーテル中で固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物(0.14 g、収率21%)を得た。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ 2.44 (3H, s), δ 7.30 (1H, d, J=8.3 Hz), δ 7.69 (1H, d, J=8.3 Hz), δ 7.84 (1H, s), δ 7.92 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz);

(実施例142) N-[3-(4-トリルアミノスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-(4-トリルアミノスルホニル)アニリン(0.40 g, 1.52 mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.39 g)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.65 g、収率9.6%)を得た。

[0242] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz, TMS): δ 2.78 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02-8.05 (1H, m), 8.26-8.30 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例143) 3-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)安息香酸メチルエスチル N-[3-(メキシカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド-3-アミノ安息香酸メチルエスチル(5.3 g, 3.55 mmol)、DMA(50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(8.49 g)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(10.08 g、収率9.3%)を得た。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz, TMS): δ 3.94 (3H, s), 7.51 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8

Hz), 7.89 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例144) N- [4-(4-トリルアミノスルホニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-トリルアミノスルホニル)アニリン (0.263 g, 1.00 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.243 g) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.375 g、収率84%)を得た。

【0244】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 2.29 (3H, s), 6.36 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.67-7.70 (5H, m), 8.09 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例145) 3-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)安息香酸

実施例143で製造した3-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)安息香酸メチルエステル (10.32 g, 30.08 mmol) を、ジオキサン (10.0 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (4.6 mL) を加え2.4時間攪拌した。反応液を濃縮後、氷水冷却下、1N塩酸水 (5.0 mL) を攪拌下にて滴加した。

析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し、標記目的化合物 (9.72 g、収率98%)を得た。

【0245】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.51 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.89-7.92 (2H, m), 8.33-8.42 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.90 (1H, s);

(実施例146) N- (ビリジン-4-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 塩酸塩 4-アミノビリジン (0.421 g)、DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (1.08 g) より、実施例1に記載した方法に従い、0.788 gの(ビリジン-4-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミドを得た。得られた(ビリジン-4-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.657 g, 2.37 mmol) を、ジオキサン (10 mL) に溶解し、そこに4N-塩酸水素/ジオキサン溶液を滴加した。1時間後、エーテル (10 mL) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物 (0.73 g、収率98%)を得た。

【0246】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.80 (2H, d, J=7.0 Hz), 12.25 (1H, s);

(実施例147) N- [4-(ビリジン-2-イル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボ

キサミド 塩酸塩

4- [(ビリジン-2-イル)フェニル]アニリン・塩酸塩 0.320 g、ビリジン 5 mL および2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0.347 g より、実施例68に記載した方法に従いN- [4-(ビリジン-2-イル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.388 g) の結晶を得た。得られたN- [4-(ビリジン-2-イル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.522 g, 1.474 mmol)、ジオキサン (10 mL)、および4N-塩酸水素/ジオキサン (0.46 mL) より、実施例68と同様な方法で標記目的化合物 (0.57 g、収率99%)を得た。

【0247】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.6-7.73 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8), 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23-8.26 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.8 Hz) 8.77-8.79 (1H, m), 11.09 (1H, s);

(実施例148) N- [4-(ビリジン-3-イルアミノカルボニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(148a) N- (4-エトキシカルボニルフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 4-アミノ安息香酸エチルエステル (9.88 g)、DMA (50 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (14.47 g) より、実施例2に記載した方法に従い標記目的化合物20.33 gの結晶を得た。

【0248】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.33 (1H, t, J=7.1 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.05 (1H, s);

(148b) 4- [(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]安息香酸

実施例148aで合成したN- (4-エトキシカルボニルフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (9.95 g) をジオキサン (100 mL) に溶解した中に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (8.4 mL) を加え3日間室温で放置した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (300 mL) を加え、氷水冷却下、1N-塩酸水 (90 mL) を滴加攪拌した。生成した結晶を濾取乾燥し、目的化合物 (17.59 g)を得た。

【0249】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.3

6 (1H, d, d, J=8.8 および 2.8 Hz)、
8.52 (1H, d, J=2.8 Hz)、 11.0
1 (1H, s)

(148c) N-[4-(ビリジン-3-イルアミノカルボニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例148bで得られた4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]安息香酸 (0.523 g, 1.63 mmol) をDMF (10mL) に溶解し、WSC (0.39 g) ならびに3-アミノビリジン (0.15 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (30mL) ならびに酢酸エチル (50mL) を加えて分液した。得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の標記目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化、エチレン:メタノール, 20:1 V/V) を用いて精製した後、酢酸エチルで固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物 (0.30 g, 収率4.6%)を得た。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.40 (1H, dd, J=4.7, 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.18-8.22 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=4.7, 1.4 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.39 (1H, s), 11.02 (1H, s); (実施例149) N-[2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール-6-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(149a) 2-(4-メチルベンゾイルアミノ)-6-

-ニトロベンゾチアゾール

2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール (6.44 g, 3.3 mmol)、DMA (45mL)、ならびに4-メチル安息香酸クロリド (4.80mL) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (9.88 g, 収率9.6%)を得た。

[0249] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.41 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.08 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.25 (1H, bs), 8.30 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 9.06 (1H, d, J=2.4 Hz);

(149b) 6-アミノ-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール

実施例149aで製造した2-(4-メチルベンゾイルアミノ)-6-ニトロベンゾチアゾール (3.20 g, 1.0.2 mmol) をTHF (150mL) に溶解し、そこに塩化ニッケル (11) 六水和物 (4.85 g) ならびに水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g) を冰水冷却化で加え、30分間攪拌した。反応液を濾縮後、酢酸エチル (200mL) ならびに飽和重曹水 (200mL) を加え、30分間攪拌後、不要物を濾別した。濾液

を分液した後、得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製生物をイソプロピルエーテル中で固化後、濾取乾燥し、標記目的化合物 (1.50 g、収率5.2%)を得た。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.40 (3H, s), 5.20 (2H, bs), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.2 Hz);

10 7.45 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.2, Hz); (149c) N-[2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール-6-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例149bで製造した6-アミノ-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール (0.30 g, 1.0.4 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.26 g, 1.20 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.41 g、収率8.6%)を得た。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.86 (1H, s); MS(FAB) m/z: 000 (M+H)⁺;

(実施例150) N-[4-(4-エチルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-エチルベンゼンスルホニルアミノ)アニリン (0.37 g, 1.35 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.33 g, 1.48 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.56 g、収率9.0%)を得た。

[0252] R: 0.00 (ヘキサン:酢酸エチル, 9:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.16 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.16 (1H, s), 10.63 (1H, s);

(実施例151) N-[4-(ビペリジルスルホニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ビペリジルスルホニル)アニリン (0.27 g, 1.12 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.27 g, 1.

2.4 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.32g、収率6.8%)を得た。

【0253】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 1.36-1.39 (2H, m), 1.52-1.58 (4H, m), 2.88 (4H, t, J=5.3 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例152) N-[4-(ビロリジルスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ビロリジルスルホニル)アニリン(0.27g、1.19mmol)、DMA(4mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.31g、1.43mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.46g、収率9.4%)を得た。

【0254】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 1.63-1.68 (4H, m), 3.14 (4H, t, J=6.7Hz), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.9Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.13 (1H, s);

(実施例153) N-[4-(モルホリン-4-イールスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(モルホリン-4-イールスルホニル)アニリン(0.28g、1.17mmol)、DMA(4mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.31g、1.40mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.36g、収率7.3%)を得た。

【0255】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 2.87 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.64 (4H, t, J=4.6 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例154) N-[3-(ビロリジルスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-(ビロリジルスルホニル)アニリン(0.23g、1.02mmol)、DMA(4mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.27g、1.23mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.39g、収率9.3%)を得た。

【0256】¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.77-1.81 (4H, m), 3.24 (4H, t, J=6.8 Hz), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例155) N-(4-アセチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-アセチルアニリン(7.04g、5.21mmol)、DMA(7.0mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(13.2g、6.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(16.4g、収率9.9%)を得た。

【0257】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 2.61 (3H, s), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例156) N-(3-アセチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アセチルアニリン(7.44g、5.55mmol)、DMA(7.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(13.9g、6.33mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(17.4g、収率9.9%)を得た。

【0258】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 2.63 (3H, s), 7.53 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.11 (1H, bs), 8.13 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例157) N-[4-[(3,5-ジエトキシ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[(3,5-ジエトキシ-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]アニリン(0.44g、1.29mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.34g、1.54mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.63g、収率9.3%)を得た。

【0259】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 1.44 (1H, s), 7.51 (1H, bs), 7.65-7.73 (6H, m), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.06 (1H, s), 10.68 (1H, s); MS(FAB) m/z: 524 (M + H)⁺;

(実施例158) N-[4-(モルホリン-4-イールカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(モルホリン-4-イールカルボニル)アニリン(0.31g、1.50mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.40g、1.80mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.57m、収率9.7%)を得た。

【0260】¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, TMS) : δ 3.48-3.61 (8H, m), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=

2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.90 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 390 (M + H)⁺;

(実施例159) N-[4-(ビペリジルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ビペリジルカルボニル)アニリン (0. 31 g、1. 50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 40 g、1. 80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 49 g、収率8.5%)を得た。

【0261】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.51 (4H, m), 1.62 (2H, m), 3.50-3.56 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.88 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 388 (M + H)⁺;

(実施例160) N-[4-(ビロリジルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ビロリジルカルボニル)アニリン (0. 29 g、1. 50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 40 g、1. 80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 47 g、収率8.3%)を得た。

【0262】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.31-3.40 (4H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.6 Hz);

MS(FAB) m/z: 374 (M + H)⁺;

(実施例161) N-[3-[3-(3, 5-ジテルト-4-ヒドロキシフェニル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-[3-(3, 5-ジテルト-4-ヒドロキシフェニル)アミノスルホニル]アニリン (0. 36 g、0. 95 mmol)、DMA (4 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 25 g、1. 14 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 46 g、収率8.7%)を得た。

【0263】¹H-NMR(CD₃, 400MHz) : δ 1.32 (18H, s), 6.30 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.29 (1H, bs), 8.58 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例162) N-[3-[3-(3, 5-ジテルト-

4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-[3-(3, 5-ジテルト-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]アニリン (0. 48 g、1. 40 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 37 g、1. 68 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 66 g、収率9.0%)を得た。

【0264】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.49 (18H, s), 5.65 (1H, s), 7.38-7.40 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.26 (1H, bs), 8.53 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例163) 4-[4-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボニルアミノ]フェニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-アミノフェニル)アニリン (0. 875 g、4. 75 mmol)、DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (2. 30 g、10. 5 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (2. 49 g、収率9.5%)を得た。

【0265】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.72 (4H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (4H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (2H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.49 (2H, d, J=2.8 Hz), 10.81 (2H, s);

MS(FAB) m/z: 551 (M + H)⁺;

(実施例164) N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)アニリン (0. 33 g、1. 50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 40 g、1. 80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 54 g、収率8.9%)を得た。

【0266】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.32 (4H, m), 3.34-3.59 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.89 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 403 (M + H)⁺;

(実施例165) N-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル (0. 42 g、1. 50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 40 g、1. 80 mmol) を使用し

て、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.66mg、収率9.5%)を得た。

【0267】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 3.18 (4H, bs), 3.55-3.74 (4H, m), 6.82 (1H, t, J =7.2 Hz), 6.97 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.49 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.79 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J =2.8, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J =2.8 Hz), 10.91 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 465 (M+H) $^+$;

(実施例166) N- [4-(4-tert-ブトキシカルボニルビペラジン-1-イルカルボニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-(4-tert-ブトキシカルボニルビペラジン-1-イルカルボニル) アニリン(0.46g、1.50mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.40g、1.80mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.70g、収率9.5%)を得た。

【0268】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.41 (9H, s), 3.32-3.55 (8H, m), 7.45 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J =2.7, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J =2.7 Hz), 10.90 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 489 (M+H) $^+$;

(実施例167) N- [4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) アニリン(5.66g、2.4mmol)、DMA (50mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(6.32g、28.8mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(10.0g、収率9.9%)を得た。

【0269】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.37 (9H, s), 2.67 (2H, t, J =7.5 Hz), 3.10-3.13 (2H, m), 7.19 (2H, d, J =8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J =8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J =2.8, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J =2.8 Hz), 10.64 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 420 (M+H) $^+$;

(実施例168) [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル] 酢酸 エチルエスティル 4-アミノフェニル酢酸 エチルエスティル(4.58g、25mmol)、DMA (70mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(6.60g、3.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.20g、収率9.0%)を得た。

【0270】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.19 (3H, t, J =7.1 Hz), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, q, J =7.1

Hz), 7.27 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J =2.8, 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J =2.8 Hz), 10.76 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 401 (M+H) $^+$;

(実施例169) N- [4-(2-アミノエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド 塩酸塩 0.2水和物

実施例167で製造したN- [4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(8.73g、20.8mmol)、ジオキサン(90mL)および4-N塩化水素/ジオキサン溶液(10mL)を使用し、実施例8に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.87g、収率8.4%)を得た。

【0271】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.86 (2H, t, J =7.8 Hz), 3.02 (2H, bs), 7.27 (2H, d, J =7.9 Hz), 7.67 (2H, d, J =7.9 Hz), 7.89 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.43 (1H, d, J =1.5 Hz), 10.74 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 320 (M+H) $^+$;

(実施例170) [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル] 酢酸

実施例168で製造した [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル] 酢酸 エチルエスティル(7.02g、19.3mmol)、THF (50mL) ならびに1N-水酸化ナトリウム水溶液(39mL)を使用して、実施例145に記載した方法に従い反応した。反応終了後、1N-塩酸水(40mL)を使用して、実施例6に記載した方法に従い反応処理し、標記目的化合物(6.47g、収率9.9%)を得た。

【0272】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 3.55 (2H, s), 7.26 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J =2.7, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J =2.7 Hz), 10.69 (1H, s), 12.31 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 335 (M+H) $^+$;

(実施例171) N- [4-[4-(ピロリジン-1-イルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-(4-ピロリジン-1-イルフェニル) アニリン(0.26g、1.1mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.28g、1.28mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.45g、収率9.9%)を得た。

【0273】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.95-1.99 (4H, m), 3.26-3.29 (4H, m), 6.62 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J =8.6 Hz), 7.59 (2H, d, J =8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J =2.7, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J =

2.7 Hz), 10.71 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 421 (M + H)⁺;

(実施例 1 7 2) N- (4-ジエチルアミノフェニル)

- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド 4-ジエチルアミノアニリン (0. 42 g, 2. 58 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 62 g, 2. 82 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 66 g, 収率 7.3%) を得た。

【0 2 7 4】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.08 (6 H, t, J=7.0 Hz), 3.32 (4H, q, J=7.0 Hz), 6.67 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.48 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.79 Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.33 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 347 (M)⁺, 348 (M + H)⁺;

(実施例 1 7 3) N- (4-ジメチルアミノフェニル)

- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド 4-ジメチルアニリン (0. 33 g, 2. 43 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 59 g, 2. 67 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 66 g, 収率 8.5%) を得た。

【0 2 7 5】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 2.88 (6 H, s), 6.74 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.38 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 320 (M)⁺, 319 (M + H)⁺;

(実施例 1 7 4) N- [4- (イミダゾール-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- (イミダゾール-1-イル) アニリン (0. 35 g, 2. 18 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 55 g, 2. 50 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 69 g, 収率 9.2%) を得た。

【0 2 7 6】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 7.12 (1 H, bs), 7.67 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.73 (1H, bs), 7.83 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.24 (1H, bs), 8.36 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.87 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 343 (M + H)⁺;

(実施例 1 7 5) N- [4- [(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ) フェニルアミノスルホニルホルム] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- [(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) アミノスルホニル] アニリン (0. 27 g, 0. 72 mmol) 、 DMA (3 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 17 g, 0. 50 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 30 g, 収率 8.0%) を得た。

10

20

30

40

50

0. 80 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 32 g、収率 8.0%) を得た。

【0 2 7 7】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.27 (1 8H, s), 6.76 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33-8.37 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.56-9.59 (1H, m), 11.05 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 559 (M)⁺;

(実施例 1 7 6) N- (3-ジメチルアミノ) フェニル - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド 3-ジメチルアミノアニリンニ塩酸塩 (0. 511 g, 2. 45 mmol) 、 THF (10 mL) 、 ピリジン (2 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 59 g, 2. 70 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い反応した。反応終了後、反応液に飽和重曹水 (30 mL) ならびに酢酸エチル (30 mL) を加えて後、分液抽出した。得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の標記目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 1 : 1 V/V) を用いて精製した後、ジイソプロピルエーテル中で固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物 (0. 38 g、収率 4.9%) を得た。

【0 2 7 8】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 2.99 (6 H, s), 6.58 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J=1.7, 7.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, b s), 8.25 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz);

MS(FAB) m/z: 319 (M)⁺, 320 (M + H)⁺;

(実施例 1 7 7) N- [4- [4- (ビペリジン-1-イル) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- (ビペリジニルフェニル) アニリン (0. 25 g, 1. 0 mmol) 、 DMA (10 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 41 g、収率 9.4%) を得た。

【0 2 7 9】 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-_d₆, TMS) : δ 1.55-1.58 (2H, m), 1.61-1.66 (4H, m), 3.19 (4H, t, J=5.2 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.74 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 436 (M + H)⁺, 435 (M)⁺;

(実施例 1 7 8) N- [4- [(ビペリジン-1-イル) アミノスルホニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- [(ビペリジン-1-イル) アミノスルホニル] アニリン (0. 57 g, 2. 27 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 30 g、収率31%)を得た。

【0280】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.30 (1H, dd, J=4.7, 8.3 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.52 (1H, s), 11.09 (1H, s);

(実施例179) N- [4- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] アミノスルホニル] フェニル- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

[4- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] アミノスルホニル] アニリン (0. 40 g, 1. 21 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 29 g, 1. 33 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 51 g、収率81%)を得た。

【0281】¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.01 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.69 (4H, t, J=4.8 Hz), 6.83 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.94 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.79 (1H, s), 11.05 (1H, s); MS(FAB) m/z: 516 (M)⁺, 517 (M+H)⁺;

(実施例180) N- [4- (アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド]

実施例58で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (4. 89 g, 1. 49 mmol) を飽和重曹水 (2 000 mL) および水 (1 000 mL) に2時間攪拌懸濁させた。結晶を濾取、水洗後、乾燥させ、標記目的化合物 (4. 29 g、収率99%)を得た。

【0282】¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.99 (1H, bs), 6.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.26 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 292 (M+H)⁺;

(実施例181) N- [4- (N-プロピルアミノ) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例180で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 583 g, 2. 00 mmol)、メタノール (10 mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0. 151 g, 2. 40 mmol) およびプロピオノアルデヒド

(0. 289 mL、4. 00 mmol) を使用して、実施例15に記載した方法に従い、高極性化合物として標記目的化合物 (0. 307 g、収率46%)を得た。

【0283】R: 0.20(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66 (2H, tq, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, br), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 333 M⁺.

(実施例182) N- [4- [4- (N-ジプロピルアミノ) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例181において、低極性化合物として標記目的化合物 (0. 099 g、収率13%)を得た。

【0284】R: 0.47(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.93 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.61 (4H, tq, J=7.3 Hz), 3.24 (4H, t, J=7.3 Hz), 6.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, br), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 375 M⁺. (実施例183) N- [4- (4-アセチルビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例133で製造したN- [(4-ビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g、0. 461 mmol) をビリジン (2 mL) に溶解し、無水酢酸 (0. 131 mL、1. 18 mmol) を加えて室温にて1時間攪拌した。

【0285】反応溶液に飽和重曹水 (2 mL)、水 (20 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 164 g、収率88%)を得た。

【0286】¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 2.15 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.19 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.64 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.78 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 403 (M+H)⁺.

(実施例184) N- [4- (4-ベンゾイルビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例133で製造したN- [(4-ビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g、0. 461 mmol)、安息香酸クロリド (0. 107 mL、

0. 922 mmol) 、ビリジン (2 mL) を使用して、実施例 1 8 3 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 020 g、收率 9%) を得た。

【0287】¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.20 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);
MS(FAB) m/z: 465 (M + H)⁺;

(実施例 1 8 5) N - [4 - [4 - (N, N-ジオクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド 塩酸塩
4 - [4 - (N, N-ジオクチルアミノ) フェニル] アニリン (0. 31 g, 0. 75 mmol) 、DMA (1 0 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 20 g, 0. 91 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、油状物質を得た。得られた油状物質を、実施例 1 4 6 記載の方法と同様に、4-N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0. 4 mL にて処理し、標記目的化合物塩酸塩 (0. 47 g、收率 99%) を得た。

【0288】¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.83 (6H, t, J=6.7 Hz), 1.12 - 1.80 (2H, m), 4.7 - 5.2 (4H, m), 7.7 - 7.9 (8H, m), 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.88 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 592 (M + H)⁺ 591 (M)⁺;

(実施例 1 8 6) N - [4 - [4 - (ピロール-1-イル) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド
(186a) 4 - [4 - (ピロール-1-イル) フェニル] ニトロベンゼン

4 - (4-ニトロフェニル) アニリン (8. 49 g, 3 9. 6 mmol) の酢酸 (4 0 mL) 懸濁液に 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (10. 47 g, 7. 9. 2 mmol) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、エーテル (2 0 0 mL) を加え攪拌し、結晶を濾取乾燥し、標記目的化合物 (9. 65 g、收率 9. 2%)を得た。

【0289】¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.32 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.49 (2H, d, J=2.2 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.82 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(186b) 4 - [4 - (ピロール-1-イル) フェニル] アニリン

実施例 1 8 6 a で製造した 4 - [(4-ピロール-1-イル) フェニル] ニトロベンゼン (9. 65 g, 3 6. 5 mmol) のジオキサン (2 0 0 mL) およびメタノ

10

ール (1 0 0 mL) の溶液にニッケルクロリド 6 水和物 (1. 7. 3 6 g, 7 3. 0 mmol) を加えた後、冰水冷却下にて水素化ホウ素ナトリウム (5. 5 3 g, 1 4 6 mmol) を徐々に加えた。反応液を濃縮し、飽和和重曹水ならびに酢酸エチル (各 4 0 0 mL) を加えて、3 0 分間攪拌後、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルにて抽出し、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮し、標記目的化合物 (6. 6 7 g、收率 7. 8%) を得た。

【0290】¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.25 (2H, bs), 6.26 (2H, t, J=2.2 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37 (2H, d, J=2.2 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz);

MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(186c) N - [4 - [4 - (ピロール-1-イル) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 1 8 6 b で製造した [4 - (4-ピロール-1-イル) フェニル] アニリン (0. 47 g, 2. 0 mmol) 、DMA (1 0 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 53 g, 2. 4 0 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 75 g、收率 9. 0%) を得た。

【0291】¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.30 (2H, t, J=2.0 Hz), 7.43 (2H, t, J=2.0 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.7 - 7.83 (6H, m), 7.92 (1H, d, J=8.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.5, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.82 (1H, s);

30 MS(FAB) m/z: 418 (M + H)⁺;

(実施例 1 8 7) N - [[4 - [4 - (イミダゾール-1-イル) フェニル] アミノスルホニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド
4 - [[4 - (イミダゾール-1-イル) フェニル] アミノスルホニル] アニリン (0. 31 g, 1. 0 mmol) 、DMA (1 0 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 30 g、收率 6. 1%) を得た。

【0292】¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.06 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 - 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.44 (1H, s), 11.08 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 498 (M + H)⁺;

(実施例 1 8 8) N - [4 - (N-エチル-N-ヘキシリアルアミノ) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

50

実施例115で製造したN-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド(0.062g、0.195mmol)、メタノール(1.2mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.015g、0.234mmol)およびヘキサンール(0.035mL、0.293mmol)を使用して、実施例115に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.019g、収率25%)を得た。

【0293】R: 0.52(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.32 (6H, m), 1.58 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.37 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, br), 8.22 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.58 (1H, m);
MS(FAB) m/z: 403 M⁺.

(実施例189) N-[4-(N-エチル-N-プロピルアミノ)フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例181で製造したN-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド(0.056g、0.168mmol)、メタノール(2mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.021g、0.294mmol)およびアセトアルデヒド(0.016mL、0.294mmol)を使用して、実施例115に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.029g、収率54%)を得た。

【0294】R: 0.26(Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62 (2H, tq, J=7.3 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.38 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, br), 8.22 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.9 Hz);
MS(FAB) m/z: 361 M⁺.

(実施例190) N-[4-(4-tert-ブロキカルボニルアミノ)フェニル]-チアゾール-2-イル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド(190a) 2-アミノ-4-(4-tert-ブロキカルボニルアミノ)フェニル)チアゾール2-アミノ-4-(4-アミノフェニル)チアゾール(2.15g、11.2mmol)のメタノール(30mL)溶液にtert-ブロキカルボン酸無水物(2.94g、13.5mmol)を加え、一晩放置した。反応液を濃縮し、飽和重曹水(50mL)ならびに酢酸エチル(50mL)を加え一時間攪拌した後、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮し、イソプロピ

エーテル(1PE)で結晶化、濾取し、標記目的化合物(1.80g、収率55%)を得た。

(190b) N-[4-(4-tert-ブロキカルボニルアミノ)フェニル]チアゾール-2-イル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド実施例190aで製造した2-アミノ-4-(4-tert-ブロキカルボニルアミノ)フェニル)チアゾール(0.49g、1.67mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.40g、1.84mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.55g、収率69%)を得た。

【0295】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 9.46 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 475 (M+H)⁺;

(実施例191) N-(3-ヒドロキシフェニル)-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

3-アミノフェノール(1.09g、1.00mmol)、DMA(20mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(2.31g、1.05mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.19g、収率75%)を得た。

【0296】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.52-6.55 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.49 (1H, s), 10.57 (1H, s);

30 MS(FAB) m/z: 292 (M+H)⁺;

(実施例192) N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例87で製造した、N-[4-[4-(N-tert-ブロキカルボニル)アミノ]フェニル]フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド(4.37g、9.34mmol)の塩化メチレン(100mL)溶液にアソール(1mL)ならびにトリフルオロ酢酸(1.0mL)を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水(300mL)ならびに水(200mL)を加え攪拌した。1時間後、ジソプロピルエーテル(50mL)を加えさらに30分間攪拌した。析出した固体を濾取乾燥し、標記目的化合物(3.38g、収率98%)を得た。

【0297】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.19 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.64 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.8, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.70 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 368 (M + H)⁺, 367 (M)

(実施例193) N-(4-ヒドロキシフェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド4-アミノフェノール(3.52g, 32.3mmol)、DMA(50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(7.45g, 33.9mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.29g、収率74%)を得た。

[0298] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8, 2.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.34 (1H, s), 10.45 (1H, s) ; MS(FAB) m/z: 292 (M)⁺；

(実施例194) N-[4-[4-(N,N-ジプロピルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

4-[4-(N,N-ジプロピルアミノ)フェニル]アリニン(0.045g, 0.17mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.044g, 0.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.2mg、収率9.6%)を得た。

[0299] R_f 0.00(Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/v)；

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.90 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.50 - 1.60 (4H, m), 3.27 (4H, t, J=7.4 Hz), 6.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.71 (1H, s) ; MS(FAB) m/z: 452 (M + H)⁺；

(実施例195) N-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(2.04g, 5.55mmol)をメタノール(40mL)に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.698g, 11.1mmol)およびヘキサンナール(1.33mL, 11.1mmol)を加えて0℃にて4時間、室温にて12時間攪拌した。

[0300] 反応溶液に飽和重曹水(200mL)を加え、生じた不溶物をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(2.02g、収率8.2%)を得た。

[0301] R_f 0.83(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v)；

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26 - 1.42 (6H, m), 1.56 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.75 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 50

7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s)；

MS(FAB) m/z: 451 (M)⁺；

(実施例196) N-[4-[4-(N-ヘキシル-N-メチルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例195で製造したN-[4-[4-(N-ヘキルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.200g, 0.433mmol)をDMF(2mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(0.021g, 0.487mmol)を加えた。0℃にて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.033mL, 0.531mmol)を加えてさらに15分間攪拌した。

[0302] 反応溶液に水(20mL)、飽和重曹水(1mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.185g、収率9.0%)を得た。

[0303] R_f 0.43(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v)；

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.30 - 1.45 (6H, m), 1.56 (2H, tt, J=7.3 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 3.76 (1H, br), 6.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (3H, m), 7.98 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 465 (M)⁺；

(実施例197) N-[4-[4-(N-エチル-N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例195で製造したN-[4-[4-(N-ヘキルアミノ)フェニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.169g, 0.352mmol)をメタノール(2mL)に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.150g, 2.39mmol)、アセトアルデヒド(0.500mL, 8.94mmol)、触媒量の濃硫酸を加えて0℃で4時間、室温で14時間攪拌した。

[0304] 反応溶液に飽和重曹水(2mL)、水(20mL)を加え、生じた不溶物をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(0.112g、収率6.2%)を得た。

[0305] R_f 0.19(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v)；

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31 (6H, m), 1.55 (2

H, m), 3.27 (2H, m), 3.38 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.71 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 479 M⁺.

(実施例19-8) N-[4-[4-(N-ヘキシル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例19-5で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200g, 0.433mmol) をTHF (4mL) に溶解させ、プロピオンアルデヒド (0.128mL, 1.77mmol) 、酢酸 (0.203mL, 3.54mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.375g, 1.77mmol) を加え、0℃にて1.5時間攪拌した。

【0306】反応溶液に飽和重曹水 (10mL) 、水 (20mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥し得られた残渣をエタノール (2mL) に溶解させ、過剰の水を加えた。生じた不溶物をろ取り、水、ジソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0.158g、収率72%)を得た。

【0307】R_r 0.29(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v) ;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.28 - 1.45 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.71 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.92 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (3H, m), 7.94 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;

(実施例19-9) N-[4-[4-(N-ブチル-N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例19-5で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200g, 0.433mmol) 、ブチルアルデヒド (0.160mL, 1.77mmol) 、酢酸 (0.203mL, 3.54mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.375g, 1.77mmol) 、およびTHF (4mL) を使用して、実施例19-8に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.175g、収率78%)を得た。

【0308】R_r 0.31(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (3H, t, $J=6.6$ Hz),

0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30 - 1.44 (6H, m), 1.54 - 1.66 (6H, m), 3.31 (4H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, br), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 508 (M + H)⁺.

(実施例20-0) N-[4-[4-(N-ヘキシル-N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例19-5で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200g, 0.433mmol) 、n-吉草アルデヒド (0.188mL, 1.77mmol) 、酢酸 (203mL, 3.54mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.375g, 1.77mmol) 、およびTHF (4mL) を使用して、実施例19-8に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.212g、収率92%)を得た。

【0309】R_r 0.34(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (5H, m), 1.32 - 1.44 (8H, m), 1.52 - 1.68 (6H, m), 3.30 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, d, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 522 (M + H)⁺.

(実施例20-1) N-[4-[4-(N,N-ジエヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例19-5で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200g, 0.433mmol) 、ヘキサンアル (0.212mL, 1.77mmol) 、酢酸 (203mL, 3.54mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.375g, 1.77mmol) 、およびTHF (4mL) を使用して、実施例19-8に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.128g、収率54%)を得た。

【0310】R_r 0.35(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28 - 1.42 (12H, m), 1.61 (4H, m), 3.30 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 536 (M + H)⁺.

(実施例202) N-[4-[4-(N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(1.50g、4.08mmol)をメタノール(30mL)に懸濁させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.950g、4.49mmol)およびn-吉草アルデヒド(0.477mL、4.49mmol)を加えて0℃にて時間攪拌した。

【0311】反応溶液に希重曹水(100mL)を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製し、粗製の標記目的化合物(1.15g)を得た。

【0312】得られた粗製の化合物をエタノールに加熱溶解させて、不溶物をろ別した。母液を濃縮、残査をふたたびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.143g、8%)を得た。

【0313】R: 0.74(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.72 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 437 M⁺.

(実施例203) N-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(1.50g、4.08mmol)、メタノール(30mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.54g、2.45mmol)およびブチルアルデヒド(2.20mL、2.45mmol)を使用して、実施例195に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.50g、収率8.6%)を得た。

【0314】R: 0.69(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 1.54 (2H, tt, J=7.0, 7.3 Hz), 3.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.74 (1H, br), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.58 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.78 (1H, br), 6.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 409 M⁺.

(実施例205) N-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(1.00g、2.71mmol)、メタノール(20mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.03g、1.63mmol)およびアセトアルデヒド(0.92mL、1.63mmol)を使用して、実施例195に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.714g、収率6.6%)を得た。

【0316】R: 0.65(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.72 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 395 (M + H)⁺.

(実施例206) N-[4-[4-(N-ブチル-N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g、0.452mmol)、n-吉草アルデヒド(0.201mL、0.402mmol)を用いて、実施例195に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.145g、収率3.6%)を得た。

L、1.89mmol)、酢酸(0.216mL、3.77mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.400g、1.89mmol)、およびTHF(4mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.133g、収率57%)を得た。

【0317】R: 0.36(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.42(6H, m), 1.56-1.68(4H, m), 3.30(4H, m), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(1H, br), 8.27(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 8.63(1H, d, J=2.9Hz);

MS(FAB) m/z: 493 M⁺.

(実施例207) N-[4-[4-(N,N-ジブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-(4'-(ブチルアミノ)-ビフェニル-4-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g、0.472mmol)、ブチルアルデヒド(0.170mL、1.89mmol)、酢酸(0.216mL、3.77mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.400g、1.89mmol)、およびTHF(4mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.202g、収率89%)を得た。

【0318】R: 0.32(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.97(6H, t, J=7.3Hz), 1.38(4H, tq, J=7.3Hz), 1.60(4H, m), 3.31(4H, t, J=7.7Hz), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.0Hz), 7.65(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(1H, br), 8.26(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 8.63(1H, d, J=2.9Hz);

MS(FAB) m/z: 479 (M + H)⁺.

(実施例208) N-[4-[4-(N-ブチル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g、0.472mmol)、ブチルアルデヒド(0.136mL、1.89mmol)、酢酸(0.216mL、3.77mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.400g、1.89mmol)、およびTHF(4mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.123g、収率56%)を得た。

得た。

【0319】R: 0.29(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.96(6H, m), 1.38(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz), 1.62(4H, m), 3.30(4H, m), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.0Hz), 7.65(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(1H, br), 8.27(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 8.64(1H, d, J=2.9Hz);

MS(FAB) m/z: 465 M⁺.

(実施例209) N-[4-[4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g、0.472mmol)、ブロピオンアルデヒド(0.106mL、1.89mmol)、酢酸(0.216mL、3.77mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.400g、1.89mmol)、およびTHF(4mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.120g、収率56%)を得た。

【0320】R: 0.27(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.19(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz), 1.56-1.66(4H, m), 3.30(2H, t, J=7.3Hz), 3.41(2H, q, J=7.3Hz), 6.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(1H, br), 8.27(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 8.63(1H, d, J=2.9Hz);

MS(FAB) m/z: 451 M⁺.

(実施例210) N-[4-[4-(N-ブチル-N-メチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g、0.472mmol)をDMF(2mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(0.023g、0.519mmol)を加えた。0℃にて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.035mL、0.566mmol)を加えてさらに1時間攪拌した。

【0321】反応溶液に水(20mL)を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。得られた残渣をエタノール(2mL)に溶解し静置すると結晶が析出したので、ろ取、減

圧乾燥して標記目的化合物 (0. 120 g、收率 58 %) を得た。

【0322】R_r 0.41(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 1.60 (2H, tt, J=7.3, 7.3 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 438 (M + H)⁺.

(実施例211) N- [4- [4- (N-ペンチル-N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例204で製造したN- [4- [4- (N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g、0. 488 mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 208 mL、1. 95 mmol)、酢酸 (0. 223 mL、3. 90 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 414 g、1. 95 mmol)、およびTHF (4 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 179 g、收率 77 %) を得た。

【0323】R_r 0.60(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35 (4H, m), 1.63 (4H, m), 3.29 (4H, m), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, b r), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

(実施例212) N- [4- [4- (N-エチル-N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例204で製造したN- [4- [4- (N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g、0. 488 mmol) をTHF (4 mL) に溶解させ、アセトアルデヒド (0. 109 mL、1. 95 mmol)、酢酸 (0. 223 mL、3. 90 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 414 g、1. 95 mmol) を加え、0°Cで1. 5時間攪拌した。

【0324】反応溶液に飽和重曹水 (10 mL)、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルを抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。得られた残渣をエタノール (2 mL) に溶解し静置すると結晶が析出したので、ろ取、

減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 124 g、收率 58 %) を得た。

【0325】R_r 0.41(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3Hz), 1.66 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.27 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.42 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.6

10 6 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

(実施例213) N- [4- [4- (N-メチル-N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例204で製造したN- [4- [4- (N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g、0. 488 mmol) をDMF (2 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (0. 023 g、0. 537 mmol) を加えた。0°Cで30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0. 037 mL、0. 586 mmol) を加えてさらに1時間攪拌した。

【0326】反応溶液に水 (20 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。生じた固体をろ取してエタノールで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 119 g、收率 58 %) を得た。

【0327】R_r 0.31(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 3.78 (1H, br), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

(実施例214) N- [4- [4- (N, N-ジペンチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例202で製造したN- [4- [4- (N-ペンチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 086 g、0. 197 mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 084 mL、0. 789 mmol)、酢酸 (0. 090 mL、1. 58 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 167 g、0. 789 mmol)、およびTHF (1. 5 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 034 g、收率 34 %) を得た。

【0328】 R_f 0.65(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.93 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.36 (8H, m), 1.62 (4H, m), 3.30 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 507 M'.

(実施例2 1 5) N-[4-[4-[4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例2 0 2で製造したN-[4-[4-(N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 175 g, 0. 400 mmol)、水素化ナトリウム (0. 019 g, 0. 440 mmol)、ヨウ化メチル (0. 030 mL, 0. 0. 480 mmol) およびDMF (2 mL) を使用して、実施例2 1 0に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 142 g、収率79%)を得た。

【0329】 R_f 0.42(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37 (4H, m), 1.62 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.54 (3H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.2$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 451 M'.

(実施例2 1 6) N-[4-[4-(N-エチル-N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例2 0 5で製造したN-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 139 g, 0. 351 mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 149 mL, 1. 40 mmol)、酢酸 (0. 161 mL, 2. 81 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 298 g, 1. 40 mmol)、およびTHF (2. 8 mL) を使用して、実施例1 9 8に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 130 g、収率79%)を得た。

【0330】 R_f 0.38(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35 (4H, m), 1.63 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.8$,

2.9 Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 465 M'.

(実施例2 1 7) N-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例2 0 5で製造したN-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 505 mmol) をTHF (4 mL) に溶解させ、アセトアルデヒド (0. 113 mL, 2. 02 mmol)、酢酸 (0. 231 mL, 4. 04 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 428 g, 2. 02 mmol) を加え、0℃にて1. 5時間攪拌した。

【0331】反応溶液に飽和重曹水 (10 mL)、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。生じた固体をろ取しジソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 186 g、収率87%)を得た。

【0332】 R_f 0.25(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.20 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 3.40 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 423 M'.

(実施例2 1 8) N-[4-[4-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例2 0 5で製造したN-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 202 g, 0. 505 mmol)、水素化ナトリウム (0. 024 g, 0. 555 mmol)、ヨウ化メチル (0. 038 mL, 0. 606 mmol) およびDMF (2 mL) を使用して、実施例2 1 0に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 141 g、収率68%)を得た。

【0333】 R_f 0.32(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.26 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.18 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.54 (3H, s), 6.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (3H, m), 7.97 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS(FAB) m/z: 409 M'.

(実施例2 1 9) N-[4-[4-(N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニ

ル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (1. 50 g, 4. 08 mmol) をメタノール (30 mL) に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1. 54 g, 1. 4. 4 mmol) およびオクタナール (3. 82 mL, 1. 4. 4 mmol) を加えて室温にて12時間攪拌した。

【0334】反応溶液をろ過して得られた残渣をメタノール、ジイソプロピルエーテル、水で順次洗浄し、減圧乾燥して標記目的の化合物 (1. 20 g、収率61%)を得た。

【0335】R_f 0.79(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20 - 1.40 (10H, m), 1.55 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.75 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 479 M⁺.

(実施例220) N- [4- [4- [N- (N-ヘキシリル- N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 実施例219で製造したN- [4- [4- [N- (N-ヘキシリルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol) をTHF (3 mL) に溶解させ、ヘキサナール (0. 150 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol) を加え、0°Cにて2時間攪拌した。

【0336】反応溶液に飽和重曹水 (10 mL)、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥して得られた残渣をエタノール (2 mL) に溶解させ、過剰の水を加えた。生じた不溶物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 4:1, V/V) を用いて精製した。得られた生成物をジエチルエーテル (4 mL) に溶解し1N塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0. 5 mL) を加え、生じた固体をろ取、減圧乾燥して標記目的の化合物 (0. 102 g、収率5.4%)を得た。

【0337】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.83 (6H, m), 1.21 (18H, m), 1.66 (2H, m), 3.91 (4H, m), 7.70 - 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.9 Hz); MS(FAB) m/z: 564 (M - Cl)⁺.

(実施例221) N- [4- [4- [N-オクチル- N-ベンチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩

実施例219で製造したN- [4- [4- (N-ヘキシリルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 133 mL, 1. 2. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例220に記載した方法に従い、標記目的の化合物 (0. 060 g、収率3.3%)を得た。

10 【0338】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.82 (6H, m), 1.21 (16H, m), 1.65 (2H, m), 3.77 (4H, m), 7.70 - 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz); MS(FAB) m/z: 550 (M - Cl)⁺.

(実施例222) N- [4- [4- [N- (N-ブチル- N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例219で製造したN- [4- [4- (N-ヘキシリルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、ブチルアルデヒド (0. 113 mL, 1. 2. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的の化合物 (0. 091 g、収率5.4%)を得た。

【0339】R_f 0.65(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (3H, m), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24-1.42 (12H, m), 1.60 (4H, m), 3.30 (4H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 535 M⁺.

(実施例223) N- [4- [4- [N- (N-ブチル- N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩

実施例222で製造したN- [4- [4- [N- (N-ブチル- N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 034 g, 0. 063 mmol) をジエチルエーテル (1 mL) に溶解し1N塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0. 2 mL) を加えた。生じた固体をろ取、減圧乾燥して標記目的の化合物 (0. 028 g、収率7.7%)を得た。

【0340】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.82 (6H, m), 1.21 (14H, m), 1.64 (2H, m), 3.74 (4H, m), 7.70 - 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.49 (1H, m);

50

MS(FAB) m/z: 536 (M - Cl)⁺.

(実施例224) N- [4- [4- (N-オクチル-N-プロピルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例219で製造したN- [4- [4- (N-ヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、プロピオニアルデヒド (0. 090 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 103 g、收率63%) を得た。

【0341】R_t 0.63(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 - 1.38 (10H, m), 1.63 (4H, m), 3.28 (4H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, br), 8.25 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 521 [M].

(実施例225) N- [4- [4- (N-エチル-N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例219で製造したN- [4- [4- (N-ヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、アセトアルデヒド (0. 078 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例217に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 097 g、收率61%) を得た。

【0342】R_t 0.61(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 - 1.38 (10H, m), 1.62 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.41 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 507 (M + H)⁺.

(実施例226) N- [4- [4- (N-メチル-N-オクチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例219で製造したN- [4- [4- (N-オクチ

10

ルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、水素化ナトリウム (0. 015 g, 0. 345 mmol)、ヨウ化メチル (0. 023 mL, 0. 375 mmol) およびDMF (2 mL) を使用して、実施例210に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 101 g、收率66%) を得た。

【0343】R_t 0.31(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25 - 1.45 (10H, m), 1.50 - 1.65 (4H, m), 3.12 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.2 Hz);

MS(FAB) m/z: 494 (M + H)⁺.

(実施例227) N- [4- [4- (ビペジン-3-イール-カルボニル) ピペラジン-1-イル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例133で製造したN- [4- (ビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g, 0. 461 mmol)、ニコチン酸クロリド・塩酸塩 (0. 123 g, 0. 692 mmol)、ビペジン (2 mL) を使用して、実施例183に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 140 g、收率65%) を得た。

【0344】¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 3.20 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=5.1, 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, m), 8.14 (1H, br), 8.22 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.68 (2H, m);

MS(FAB) m/z: 466 (M + H)⁺.

(実施例228) N- [4- [4- (ビペジン-4-イール-カルボニル) ピペラジン-1-イル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例133で製造したN- [4- (ビペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g, 0. 461 mmol)、イソニコチン酸クロリド・塩酸塩 (0. 123 g, 0. 692 mmol)、ビペジン (2 mL) を使用して、実施例183に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 205 g、收率96%) を得た。

【0345】¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 3.12 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.58 (1H, d,

50

95
 $J=2.1$ Hz), 8.72 (2H, d, $J=5.8$ Hz);
 MS(FAB) m/z: 466 (M + H)⁺.

(実施例2 2 9) N-[(2-エトキシフェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド
 2-エトキシアニリン (0. 3 3 g, 2. 4 0 mmol)
 1)、DMA (4 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 5 8 g, 2. 6 4 mmol)
 を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 4 1 g、収率 5 4 %)を得た。

[0346] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J=8.6$, 2.7 Hz), 8.41 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.91 (1H, s);
 MS(FAB) m/z: 320 (M + H)⁺;

(実施例2 3 0) N-[(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド
 4-(2-ヒドロキシエチル)アニリン (5. 0 2 g, 3 6. 6 mmol)、DMA (5 0 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (8. 4 5 g, 3 8. 4 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (9. 1 8 g、収率 7 8 %)を得た。

[0347] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.70 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.56 - 3.61 (2H, m), 4.64 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.8$, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 10.63 (1H, s);
 MS(FAB) m/z: 321 (M + H)⁺;

(実施例2 3 1) N-[(3-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]アミノカルボニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド
 3-アミノ-N-[(4-(イミダゾール-1-イル)フェニル)ベンズアミド (0. 2 8 g, 1. 0 mmol)
 1)、DMA (1 0 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 2 6 g, 1. 2 0 mmol)
 1) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 4 1 g、収率 8 9 %)を得た。

[0348] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.11 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.90 - 7.95 (4H, m), 8.22 - 8.26 (2H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.49 (1H, s), 10.94 (1H, s);
 MS(FAB) m/z: 462 (M + H)⁺;

(実施例2 3 2) N-[(4-[4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)フェニル]アミノスルホニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド
 2-エトキシアニリン (0. 3 3 g, 2. 4 0 mmol)

ボキサミド

4-[4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)フェニルアミノスルホニル]アニリン (0. 3 3 g, 1. 0 mmol)、DMA (1 0 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 2 6 g, 1. 2 0 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 4 2 g、収率 8 1 %)を得た。

[0349] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.03 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.08 (6H, d, $J=3.3$ Hz), 3.14 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 3.8 - 4.0 (1H, m), 6.57 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.52 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 11.05 (1H, s);
 MS(FAB) m/z: 516 (M⁺), 517 (M + H)⁺;

(実施例2 3 3) N-[(3-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド
 20 実施例1 5 6で得られたN-[(3-アセチルフェニル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド (1. 9 1 g, 6. 0 mmol)、チオウラ (0. 9 1 g, 1. 2 mmol) ならびに沃素 (1. 5 2 g, 6. 0 mmol) を使用して、参考例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (2. 0 6 g、収率 9 1 %)を得た。

[0350] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.01 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.19 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.77 (1H, s);
 MS(FAB) m/z: 375 (M + H)⁺;

(実施例2 3 4) N-[(4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド
 (234a) 2-アミノ-4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)チアゾール
 2-アミノ-(3-アミノフェニル)チアゾール (1. 4 3 g, 7. 4 7 mmol)、メタノール (3 0 mL) ならびにtert-ブトキシカルボン酸無水物 (1. 8 0 g, 8. 2 4 mmol) を使用して、実施例1 9 0 aに記載した方法に従い、標記目的化合物 (2. 1 0 g、収率 9 7 %)を得た。

[0351] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.86 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.18 - 7.26 (2H, m), 7.36 - 7.3 (8H, m), 8.01 (1H, s), 9.33 (1H, s);
 (234b) N-[(4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド
 50 実施例2 3 4 aで製造した2-アミノ-4-(3-tert-

r.t. -ブロキシカルボニルアミノフェニル) チアゾール (0.29 g, 1.0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.26 g, 1.2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.45 g、収率95%)を得た。

【0352】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.26 - 7.33 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J=1.7, 6.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.43 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 475 (M+H)⁺;

(実施例235) N-[4-[4-[N,N-ジメタノスルホニルアミノ]フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol) のTHF (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.55 mL, 4.0 mmol) ならびにメタヌルホニルクロリド (0.17 mL, 2.2 mmol) を加え3時間攪拌した。反応液に飽和と重曹水ならびに酢酸エチルを加え1時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を、飽和重硫酸カリウム水溶液ならびに飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮した。残さをジソプロピルエーテルならびにヘキサンを加え固化させ、濾取し、標記目的化合物 (0.44 mg、収率8.3%)を得た。

【0353】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.56 (6H, s), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.86 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 524 (M+H)⁺;

(実施例236) N-[4-[4-(メチルアミノ)オカルボニルアミノ]フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol) のTHF (5 mL) 溶液にメチルチオソシアネート (0.18 g, 2.5 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液にメタノール (0.2 mL) を加え、一時間後に濃縮した。残さに水 (10 mL) ならびにヘキサン (5 mL) を加え攪拌後、析出した固体を濾取、乾燥し、標記目的化合物 (0.42 g、収率9.6%)を得た。

【0354】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.34

(1H, d, J=2.8 Hz), 9.52 (1H, bs), 10.79 (1H, s) ; MS(FAB) m/z: 440 (M⁺)' ;

(実施例237) N-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)アニリン (0.44 g, 1.69 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.41 g, 1.86 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.62 g、収率8.2%)を得た。

【0355】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.43 (1H, bs), 7.69 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.94 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 443 (M+H)⁺;

(実施例238) N-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例155で製造したN-(4-アセチルフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.32 g, 1.0 mmol) のTHF水 (9:1 v/v, 5 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (0.04 g, 1.0 mmol) を加え室温で一時間攪拌した。反応液に酢酸エチルならびに飽和と重曹水を加え、分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。残さにヘキサンを加え、固体を濾取乾燥し、標記目的化合物 (0.24 g、収率7.6%)を得た。

【0356】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.31 (3H, d, J=6.4 Hz), 4.67 - 4.73 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.65 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 321 (M+H)⁺;

(実施例239) N-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例156で製造したN-(3-アセチルフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.32 g, 1.0 mmol)、THF水 (9:1 v/v, 5 mL) ならびに水素化ホウ素ナトリウム (0.4 g, 1.0 mmol) を使用して、実施例238に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.24 g、収率7.4%)を得た。

50 【0357】R 0.00(Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/

v);

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz), 4.66 - 4.73 (1H, m), 5.18 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, bs), 7.87 (1H, dd, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.67 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 320 (M $^+$) ;

(実施例240) N-[4-(5, 7, 7, 10, 10
-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5
H-5, 1, 3-ジアザペンゾ[4, 5]シクロヘプタ
[1, 2-b]ナフタレン-1, 2-イル]フェニル]-(
2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(240a) 4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメ
チル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 1
3-ジアザペンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]
ナフタレン-1, 2-イル)アニリン

4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチル-7,
8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 1, 3-ジアザ
ペンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]ナフタ
レン-1, 2-イル)安息香酸(0. 97g, 2. 21m
mol)、tert-ブチルアルコール(10mL)、
DPPA(0. 59mL, 2. 74mmol)およびト
リエチルアミン(0. 38mL, 2. 74mmol)から
製造される4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメ
チル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 1
3-ジアザペンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]
ナフタレン-1, 2-イル)アニリンのBOC体
(0. 59g, 1. 15mmol)を4N-塩化水素-
ジオキサン(2mL)を使用し、実施例88に記載した
方法に従い、標記目的化合物の塩酸塩(0. 50g)
を得た。得られた塩酸塩を飽和飽和重曹水ならびに酢酸エ
チルで分液抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、過濾
し、標記目的化合物(0. 41g、収率87%)を油
状物質として得た。

【0358】 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.05 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.60 - 1.65 (4H, m), 3.16 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, s), 6.99 - 7.10 (4H,
m), 7.01 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.7) ;
(240b) N-[4-(5, 7, 7, 10, 10-ペ
ンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-
5, 1, 3-ジアザペンゾ[4, 5]シクロヘプタ
[1, 2-b]ナフタレン-1, 2-イル]フェニル]-(
2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例240aで製造した4-(5, 7, 7, 10, 1
0-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-
5H-5, 1, 3-ジアザペンゾ[4, 5]シクロヘ
プタ[1, 2-b]ナフタレン-1, 2-イル)アニリン
(0. 41g, 1. 00mmol)、DMA(5mL)

ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド
(0. 25g, 1. 13mmol)を使用して、実施例
2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0. 45
g、収率76%)を得た。

【0359】 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.04 (3H,
s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.
57 - 1.66 (4H, m), 3.21 (3H, s), 6.95 (1H, s),
7.06 (1H, s), 7.06 - 7.19 (4H, m), 7.73 (2H, d,
 J = 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d,
 J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.54 (1H,
d, J = 2.7 Hz), 10.96 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 593 (M $^+$), 592 (M $^+$) ;

(実施例241) N-[4-(4-アミノフェニル)チ
アゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェ
ニル)カルボキサミド

実施例190で製造したN-[4-(4-tert-ブ
キシカルボニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル
]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサ
ミド(0. 36g, 0. 75mmol)、塩化メチレン
(10mL)、アソール(0. 1mL)ならびにトリ
フルオロ酢酸(1mL)を使用して、実施例192に記
載した方法に従い、標記目的化合物(0. 24g、収率
86%)を得た。

【0360】 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 5.26 - 5.
27 (2H, m), 6.59 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.34 (1H, s),
7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz),
8.37 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.8
Hz) ;

MS(FAB) m/z: 375 (M $^+$) ;

(実施例242) N-[4-[4-(フェニルアミノカル
ボニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ
-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニ
ル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)
カルボキサミド(0. 37g, 1. 0mmol)、THF
(5mL)ならびにフェニルイソシアネート(0. 1
3mL, 1. 2mmol)を使用して、実施例236に
記載した方法に従い、標記目的化合物(0. 45g、収
率93%)を得た。

【0361】 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 6.98 (1H,
d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.47 (2H,
d, J = 7.7 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (2H,
d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (2H,
d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H,
d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, bs), 8.69 (1H, s), 8.77
(1H, s), 10.78 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 487 (M $^+$) ;

(実施例243) N-[4-[4-(アミノカルボニル
アミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニ
トロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにトリメチルシリルイソシアネート(0.16mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.37g、収率9.0%)を得た。

[0362] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 5.87 (1H, s), 7.48 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J =8.8, 2.8 Hz), 8.48 (1H, d, J =2.8 Hz), 8.61 (1H, s), 0.77 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 411 (M + H) $^+$;

(実施例244) N-[4-[4-(エトキシカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにエトキシカルボニルイソシアネート(0.12mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.47g、収率9.7%)を得た。

[0363] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, t, J =7.1 Hz), 4.20 (2H, q, J =7.1 Hz), 7.60 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J =8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J =2.8 Hz), 9.93 (1H, s), 10.38 (1H, s), 0.79 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 483 (M + H) $^+$;

(実施例245) N-[4-[4-[3-フルオロフェニル]アミノ]オカルボニルアミノ]フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびに3-フルオロフェニルイソシアネート(0.15mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物

(0.49g、収率9.5%)を得た。

[0364] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 6.92 - 6.98 (1H, m), 7.28 (1H, d, J =8.1Hz), 7.34 - 7.40 (1H, m), 7.58 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.67 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J =8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J =2.8Hz), 10.01 (1H, s), 10.81 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 521 (M + H) $^+$;

(実施例246) N-[4-(4-ニトロフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェニル)チアゾール(0.40g、1.82mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.47g、2:1.3mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.71g、収率9.6%)を得た。

[0365] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.12 (1H, bs), 8.20 (2H, d, J =9.0 Hz), 8.32 (2H, d, J =9.0 Hz), 8.37 (1H, dd, J =8.8, 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, J =2.7 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 405 (M + H) $^+$;

(実施例247) N-[4-[4-[3-メトキシフェニル]アミノ]カルボニルアミノ]フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびに3-メトキシフェニルイソシアネート(0.16mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物

(0.50g、収率9.7%)を得た。

[0366] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 3.74 (3H, s), 6.55 - 6.58 (1H, m), 6.93 - 6.96 (1H, m), 7.16 - 7.21 (2H, m), 7.54 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.78 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J =8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J =2.8 Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.78 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 517 (M + H) $^+$;

(実施例248) N-[4-[4-(ベンジルアミノ)カルボニルアミノ]フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにベンジルイソシアネート(0.15mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.49g、収率9.8%)を得た。

[0367] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 4.32 (2H, d, J =5.8 Hz), 6.65 (1H, t, J =5.8 Hz), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7.32 - 7.37 (4H, m), 7.50 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.56 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J =8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J =8.8, 2.7 Hz), 8.48 (1H, d,

50 8 Hz), 10.01 (1H, s), 10.81 (1H, s) ;

$J = 2.7$ Hz), 8.67 (1H, s), 10.76 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 501 (M + H)⁺;

(実施例2 4 9) N-[4-[4-[2, 4-ジフルオロフェニル]アミノカルボニルアミノ]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.37g, 1.0mmol)、THF(5mL)ならびに2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.19g, 1.2mmol)を使用して、実施例2 3 6に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.50g、収率9.6%)を得た。

【0368】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=11.4, 8.9, 2.7 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.04 - 8.12 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.51 (1H, s), 9.10 (1H, bs), 10.75 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 523 (M + H)⁺;

(実施例2 5 0) N-[4-[4-(ペンゾイルアミノ)カルボニルアミノ]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.37g, 1.0mmol)、THF(5mL)ならびにペンゾイルイソシアネート(0.16mL, 1.2mmol)を使用して、実施例2 3 6に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.51g、収率9.6%)を得た。

【0369】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.74 - 7.76 (4H, m), 7.81 - 7.83 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.83 (1H, s), 11.60 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 531 (M + H)⁺;

(実施例2 5 1) N-[4-[4-(エトキシカルボニルアミノ)カルボニルアミノ]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.37g, 1.0mmol)、THF(5mL)ならびにエトキシカルボニルイソシアネート(0.14mL, 1.2mmol)を使用して、実施例2 3 6に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.48g、収率9.6%)を得た。

【0370】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.71 (4H,

s), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.82 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.61 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 499 (M + H)⁺;

(実施例2 5 2) N-[4-[4-(フェニルアミノ)カルボニルアミノ]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.37g, 1.0mmol)、THF(5mL)ならびにフェニルイソチオシアネート(0.24mL, 2.0mmol)を使用して、実施例2 3 6に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.45g、収率8.9%)を得た。

【0371】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.14 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.57 - 7.61 (2H, m), 7.66 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8, 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.84 (1H, s), 9.85 (1H, bs), 10.81 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 503 (M + H)⁺;

(実施例2 5 3) N-[4-(3-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例2 3 4で製造したN-[4-(3-tert-ブキシカルボニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.20g, 0.43mmol)、塩化メチレン(5mL)、アニソール(0.05mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)を使用して、実施例1 9 2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.12g、収率7.8%)を得た。

【0372】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.15 (2H, bs), 6.52 - 6.55 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8 Hz);

MS(FAB) m/z: 375 (M + H)⁺; 374 (M)⁺;

(実施例2 5 4) N-[4-[4-(2-ニトロフェニルアミノ)カルボニルアミノ]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

実施例1 9 2で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド(0.37g, 1.0mmol)、THF(5mL)ならびに2-ニトロフェニルイソチオシアネート(0.20g, 1.2mmol)を使用して、実施例2 3 6に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.48g、収率9.0%)を得た。

【0373】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.59 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.70 - 7.74 (1H, m), 7.79 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 8.32 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.8 Hz), 9.64 (1H, bs), 9.95 (1H, bs) ;

MS(FAB) m/z: 532 (M + H)⁺;

(実施例255) N-【4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例155で製造したN-(4-アセチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(4.78g、15.0mmol)、チオウレア(0.91g、1.2mmol)ならびに沃素(1.52g、6.0mmol)を使用して、参考例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(3.49g、収率6.2%)を得た。

【0374】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.95 (1H, s), 7.04 (2H, bs), 7.70 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.48 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.75 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 375 (M + H)⁺;

(実施例256) N-【4-[(ビリジン-3-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル】フェニル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-(4-(4-アミノフェニル)フェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.37g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびに3-ビリジニルイソチオシアネット(0.16mg、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.45g、収率8.9%)を得た。

【0375】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.38 (1H, dd, J= 8.5, 4.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.96 - 7.98 (1H, m), 8.33 (1H, dd, J= 4.8, 1.4 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, J= 2.4 Hz), 9.92 (1H, bs), 10.11 (1H, s), 10.81 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 504 (M + H)⁺;

(実施例257) N-【4-[(ビリジン-3-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例180で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 H, d, J= 2.7 Hz), 8.61 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.80 (1H, bs), 10.00 (1H, s), 10.74 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 428 (M + H)⁺;

(実施例258) N-【4-[(4-[(ビリジン-4-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル】フェニル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-(4-(4-アミノフェニル)フェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.15g、0.40mmol)、THF(5mL)ならびに4-ビリジニルイソチオシアネット(0.06mg、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.19g、収率9.4%)を得た。

【0377】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.59 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J= 5.2 Hz), 7.68 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.42 (2H, d, J= 5.2 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.23 (1H, bs), 10.81 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 504 (M + H)⁺;

(実施例259) N-【4-[(ビリジン-4-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例180で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.12g、0.40mmol)、THF(5mL)ならびに4-ビリジニルイソチオシアネット(0.06mg、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.16g、収率9.4%)を得た。

【0378】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.69 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.42 (2H, d, J= 6.0 Hz), 8.46 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.11 (1H, s), 10.19 (1H, s), 10.75 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 428 (M + H)⁺;

(実施例260) N-【(6-tert-ブロキシカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル】-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

50

2-アミノ-6-tert-ブトキカルボニルアミノベンゾチアゾール(4.23g, 1.5.9mmol)、DMA(40mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(4.21g, 1.9.1mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的の化合物(6.09g、收率85%)を得た。

【0379】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.50 (9H, s), 7.43 (1H, dd, J= 8.7, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.18 (1H, bs), 8.37 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.54 (1H, bs) ;

MS(FAB) m/z: 449 (M + H)⁺;

(実施例261) N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例260で製造したN-[(6-tert-ブトキカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(5.46g, 12.2mmol)、アソソール(1mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)を使用して、実施例192に記載した方法に従い、標記目的化合物(4.14g、收率97%)を得た。

【0380】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.08 (1H, dd, J= 8.6, 2.0 Hz), 7.55 (1H, bs), 7.68 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, J= 2.7 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 349 (M + H)⁺, 348 (M⁺)²⁺;

(実施例262) N-[4-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例241で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.50g, 1.32mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.11mL, 1.45mmol)、ビリジン(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.59g、收率99%)を得た。

【0381】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.03 (3H, s), 7.27 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.69 (1H, s), 7.89 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 8.60 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.88 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 453 (M + H)⁺;

(実施例263) N-[4-(4-アセチルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例241で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.33g, 0.88mmol)、塩化アセチル(0.07mL, 0.96mm

0)1)、DMA(4mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.35g、收率96%)を得た。

【0382】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.06 (3H, s), 7.64 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.84 (2H, d, J= 8.7 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.59 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.03 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 417 (M + H)⁺;

(実施例264) N-[4-(4-アミノカルボニル)ビペラジン-1-イル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[4-(ビペラジン-1-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩(0.24g, 0.65mmol)、トリメチルシリルイソシアネート(0.11mL, 0.78mmol)、THF(5mL)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.22g、收率84%)を得た。

【0383】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.05 (4H, m), 3.43 (4H, m), 6.05 (2H, bs), 6.98 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.33 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.41 (1H, s), 1.04 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(実施例265) N-[4-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例255で製造したN-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.19g, 0.50mmol)、アセチルクロリド(0.04mL, 0.55mmol)、DMA(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.16g、收率78%)を得た。

【0384】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.17 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.77 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.79 - 7.93 (3H, m), 8.35 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.81 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(実施例266) N-[3-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例233で製造したN-[3-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.12g, 0.33mmol)、アセチルクロリド(0.03mL)、DMA(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.10mg、收率70%)を得た。

【0385】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.17 (3H,

s), 7.43 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.41 - 8.42 (1H, m), 8.49 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.78 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(実施例267) N- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例169で得られたN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド塩酸塩0.2水和物(3.74g、1.0mmol)を飽和重曹水(20mL)、水(80mL)ならびにヘキサン(10mL)中に加え、1時間懸濁攪拌した。一時間後、懸濁物を濾取、水洗後、乾燥し、標記目的化合物(3.05g、収率96%)を得た。

[0386] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.63 - 2.70 (1H, m), 2.79 (2H, t, J= 7.0Hz), 3.12 - 3.18 (1H, m), 7.21 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.62 (2H, d, J= 8.4Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.65 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 320 (M + H)⁺;

(実施例268) N- [4- (2-フェニルアミノカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにフェニルイソシアネート(0.13mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.35g、収率79%)を得た。

[0387] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.86 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.66 - 3.71 (2H, m), 6.88 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.21 (2H, t, J= 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.46 (1H, s), 10.66 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 439 (M + H)⁺;

(実施例269) N- [4- (2-フェニルアミノチオカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにフェニルイソシアネート(0.15mL、2.0mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.35g、収率78%)を得た。

[0388] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.87 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.70 - 3.72 (2H, m), 7.11 (1H, t, J= 6.2 Hz), 7.26 - 7.37 (6H, m), 7.66 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.72 (1H, bs), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.8 Hz), 9.57 (1H, bs), 10.67 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 455 (M + H)⁺;

(実施例270) N- [4- (2-アミノカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにトリメチルシリルイソシアネート(0.16mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.28g、収率77%)を得た。

[0389] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.65 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.16 - 3.22 (2H, m), 5.42 (2H, s), 5.89 (1H, t, J= 5.5 Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.63 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 363 (M + H)⁺;

(実施例271) N- [4- (2-フェニルカルボニルアミノチオカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにフェニルイソシアネート(0.13mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.40g、収率84%)を得た。

[0390] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.96 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.83 - 3.89 (2H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.51 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.61 - 7.67 (3H, m), 7.87 - 7.93 (3H, m), 8.33 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.68 (1H, s), 0.93 (1H, s), 11.33 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 483 (M + H)⁺;

(実施例272) N- [4- (2-エキシカルボニルアミノチオカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF(5mL)ならびにエキシカルボニルイソシアネート(0.14mL、1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.40g、

4.1 g、収率9.2%を得た。

【0391】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.21 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.76 - 3.81 (2H, m), 4.14 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.91 (1H, bs), 10.67 (1H, s), 10.96 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 451 (M + H)⁺;

(実施例273) N- [4- [2- [(ビリジン-3-イミノ)チオカルボニルアミノ]エチル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 実施例267で製造したN- [4- (2-アミノエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.32 g, 1.0mmol)、THF (5mL)、3-ビペリジルイソチオシアネート (0.16 g, 1.2mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.41 g、収率9.0%)を得た。

【0392】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.87 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.66 - 3.77 (2H, m), 7.27 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.1, 4.7 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.57 (1H, d, J= 2.2 Hz), 9.70 (1H, bs), 10.67 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 456 (M + H)⁺;

(実施例274) N- [4- [(イミダゾ[1, 2-a]ビリジン-2-イyl)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4- (イミダゾ[1, 2-a]ビリジン-2-イyl)アニリン (0.22 g, 1.07mmol)、DMA (3mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.26 g, 1.18mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.39 g、収率9.2%)を得た。

【0393】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.89 (1H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.57 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.79 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J= 8.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.8Hz), 8.53 (1H, d, J= 6.7 Hz), 10.80 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 400 (M + H)⁺;

(実施例275) N- [3- (2-ヒドロキシエチル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

N-3- (2-ヒドロキシエチル)アニリン (2.56 g, 1.8. 7mmol)、DMA (2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (4.31 g, 1.9. 6mmol)を使用して、実施例2に記載し

た方法に従い、標記目的化合物 (3.81 g、収率6.4%)を得た。

【0394】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.72 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.61 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.66 (1H, t, J= 7.0 Hz), 7.00 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.64 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 321 (M + H)⁺;

(実施例276) N- [4- [4- (N, N-ジエタンスルホニルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN- [4- (4-アミノフェニル)フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0mmol)、THF (1mL)、トリエチルアミン (0.55mL, 4.0mmol)ならびにエタンスルホニルクロリド (0.31mL, 2.2mmol)を使用して、実施例235に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.22 g、収率4.0%)を得た。

【0395】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.36 (6H, t, J= 7.1 Hz), 3.68 (4H, q, J=7.1 Hz), 7.55 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.60 - 7.85 (6H, m), 7.92 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.66 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.50 (1H, s), 10.86 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 552 (M + H)⁺;

(実施例277) N- [4- (3-アセチルアミノフェニル)チアゾール-2-イyl] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例253で製造したN- [4- (3-アミノフェニル)チアゾール-2-イyl] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.22 g, 0.60mmol)、アセチルクロリド (0.05mL, 0.7mmol)、DMA (5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.22 g、収率8.6%)を得た。

【0396】¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.06 (3H, s), 7.35 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, bs), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.01 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 417 (M + H)⁺;

(実施例278) N- [4- (3-メタンスルホニルアミノフェニル)チアゾール-2-イyl] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例260で製造したN- [4- (3-アミノフェニル)チアゾール-2-イyl] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.22 g, 0.60mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.05mL, 0.7mmol)、ビリジン (5mL)を使用して、実

施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.18g、収率6.5%)を得た。

【0397】¹H NMR(DMSO-*de*, 400MHz) : δ 3.01(3H, s), 7.17(1H, d, J =7.6 Hz), 7.41(1H, t, J =7.6 Hz), 7.66(1H, d, J =7.6 Hz), 7.74(1H, s), 7.81(1H, s), 7.91(1H, d, J =8.4 Hz), 8.38(1H, d, J =8.4 Hz), 8.61(1H, bs), 9.84(1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 452(M+H)⁺ ;

(実施例279) N- [4- [4- (2, 5-ジメチルピロール-1-イル) フェニル] フェニル] - (2-ケロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- [4- (2, 5-ジメチルピロール-1-イル) フェニル] アニリン(0.12g、0.45mmol)、DMA(5mL)ならびに2-ケロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.11g、0.53mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.17g、収率8.5%)を得た。

【0398】¹H NMR(DMSO-*de*, 400MHz) : δ 2.01(6H, s), 5.82(2H, s), 7.35(2H, d, J =8.4 Hz), 7.77-7.85(6H, m), 7.92(1H, d, J =8.8 Hz), 8.36(1H, d, J =8.8, 2.7 Hz), 8.51(1H, d, J =2.7 Hz), 10.85(1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 262(M⁺) ;

(実施例280) N- (6-アセチルアミノベンゾチアゾール-2-イル) - (2-ケロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例261で製造したN- (6-アミノベンゾチアゾール-2-イル) - (2-ケロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.28g、0.80mmol)、アセチルクロリド(0.06mL、0.9mmol)、DMA(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.22g、収率6.9%)を得た。

【0399】¹H NMR(DMSO-*de*, 400MHz) : δ 2.09(3H, s), 7.53(1H, d, J =8.7 Hz), 7.72(1H, d, J =8.3 Hz), 7.92(1H, dd, J =8.8, 1.7 Hz), 8.37-8.40(2H, m), 8.64(1H, d, J =1.7 Hz) ;
MS(FAB) m/z: 391(M+H)⁺ ;

(実施例281) N- (6-アミノカルボニルアミノベンゾチアゾール-2-イル) - (2-ケロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例261で製造したN- (6-アミノベンゾチアゾール-2-イル) - (2-ケロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド(0.22g、0.60mmol)、トリメチルシリルイソシアネート(0.01mL、0.7mmol)、THF(5mL)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.18g、収率7.7%)を得た。

【0400】¹H NMR(DMSO-*de*, 400MHz) : δ 5.91(2H, bs), 7.36(1H, dd, J =8.8, 2.2Hz), 7.64-7.68(1

10

H, m), 7.92(1H, d, J =8.8 Hz), 8.18(1H, bs), 8.38(1H, dd, J =8.8, 2.5 Hz), 8.63(1H, d, J =2.5 Hz), 8.72(1H, bs) ;

MS(FAB) m/z: 392(M+H)⁺ ;

(参考例1) 2-アミノ-4-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) チアゾール

3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルブロミド9.81gをアセトン50mLに溶解した溶液に、チオウレア4.56gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濾縮後、飽和重曹水及び酢酸エチルを加え攪拌後、分液抽出した。抽出した有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮した。濾縮残りにIPE及びヘキサンを加え、固化させた後、濾取乾燥し、標記目的化合物8.92gを得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*de*, TMS) : δ (ppm) 1.44(9H, s), 6.71(1H, s), 7.26(1H, s), 6.96(2H, s), 6.97(1H, s), 7.52(1H, s) ;

(参考例2) 2-アミノ-4-(3-ビリジル) チアゾール

3-アセチルビリジン4.37g、チオウレア5.49gならびにヨウ素9.16gを105℃で30時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水及びエーテルを加え攪拌し、固化していた反応物を碎き、濾取した固体を飽和重曹水ならびに酢酸エチル中に懸濁(水槽のpHを8以下に調整)させ、1時間攪拌後、固体を濾取乾燥し、標記目的化合物3.69gを得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*de*, TMS) : δ (ppm) 7.16(2H, s), 7.19(1H, s), 7.39(1H, dd, J =8.0, 4.8Hz), 8.12(1H, dt, J =8.0, 2.0Hz), 8.45(1H, dd, J =4.8, 1.6Hz), 9.00(1H, m) ;

30

(試験例) 下記試験例において、各操作は特に明示がない限り、Molecular Cloning (Sambrook, J., Fritsch, E.F. 及び Maniatis, T.著, Cold Spring Harbor Laboratory Pressより1989年に発刊) に記載の方法により行った。また、市販の試薬やキットを用いる場合には添付の指示書に従って使用した。

(試験例1) PPAR γ モジュレータ活性の測定

(手順1) ポリメラーゼ連鎖反応プライマーとなるDNAオリゴマーの化学合成

宿主を大腸菌とした場合のポリメラーゼ連鎖反応(以下「PCR」という)プライマーの設計にあたっては、ヒトPPAR γ 2遺伝子配列(GenBANK accession No. D83233)に基づいて行なった。ヒトPPAR γ 2タンパク質をコードする遺伝子の上流域及び下流域には、該遺伝子の発現プラスミドpSG5(Staratagene社)の制限酵素部位BamHIに挿入せしめるために必要な制限酵素BglIIによる認識配列を付し、PCRプライマーとなる後配列リストの配列番号1及び2に示された2種のポリヌクレオチド(以下それぞれ「S1」、「AS1」という)を使用した。

(手順2) PPAR γ 応答遺伝子配列を含むDNAオリゴマーの化学合成

50

PPAR γ を介した転写活性化能を測定する目的で、PPAR応答配列を有するレポータープラスマドを構築するためには、以下の後記配列の配列番号3及び4に示された2種のポリヌクレオチド（以下「S2」、「AS2」という）を使用した。挿入するDNA断片の設計は、ラットにおけるアシルCo-Aオキシダーゼのプロモーター領域の遺伝子配列（J. D. Tugwood, EMBO J., 11(2), pp433-439 (1992)）に基づいて行なった。レポータープラスマドpGV-P2（東洋インキ社製）に挿入せしめるために、S2には制限酵素NheI、AS2にはXbaIによる認識配列を付加した。

（手順3）ヒトPPAR γ 発現プラスマドの構築

図2にPPAR γ 発現プラスマドの模式図を示す。

【0401】ヒト脂肪組織由來のcDNAライプラリー（Clontech社）を鋳型として、手順1で得られるPCRプライマーとなるDNAオリゴマーS1, AS1を用いて、PCRを耐熱性DNAポリメラーゼEx-Taq（宝酒造社）を用いて行ない、約1500塩基対（以下bp）のDNA断片が増幅された。各サイクルは、鋳型の変性のために94°Cで1分、PCRプライマーとなるDNAオリゴマーのハイブリッド形成のために55°Cで30秒、そして鎖の伸張のために72°Cで30秒のインキュベーションからなる。得られた約1500bpのDNA断片を制限酵素BglIIで部分的に切断し、pSG5の制限酵素部位BamH1に挿入し、ヒトPPAR γ 発現プラスマドpSG5-PPPARを得た。挿入されたDNA断片はジオキシヌクレオチド鎖終結法により、そのDNAの塩基配列がヒトPPAR γ 2であることを確認した。

（手順4）レポータープラスマドの構築

図3にPPAR γ 発現プラスマドの模式図を示す。

【0402】制限酵素NheI、XbaIにより消化され、1.0%アガロースゲル電気泳動により精製されたベクターpGV-P2消化物を調整した。試験例2で得たDNAオリゴマーS2, AS2を混合し、94°Cの湯浴中1分間インキュベートし、DNAの部分的アーニーリングを解消したのち、25°Cで1時間インキュベートしてS2とAS2がアーニーリングした2本鎖DNAを形成させた。その後、DNAポリヌクレオチドキナーゼ（東洋紡績社製）を用いて末端をリン酸化した後、先に調製したpGV-P2消化物と制限酵素部位NheI、XbaIを用いて連結し、PPAR応答配列を有するレポータープラスマドpGV-P2-PPREを得た。

（手順5）動物細胞への遺伝子導入

手順3、手順4で得られたプラスマド用いて、大腸菌HB-101株を常法により、形質転換した。プラスマドを有するHB-101株をアンビシリン100 μ g/mlを含むLB-broth培地（10gトロント（Difco）、5g イーストエクストラクト（Difco）、5g 塩化ナトリウムをそれぞれ1Lの水溶液に含む）にて、37°Cで17時間培養を行なった。その後、アルカリSDS法により、各々のプラスマドを精製し、動物細胞への遺伝子導入用いた。pSG5- hPPARG、pGV-P2-PPRE、LipofectAMINE試薬（GIBCO BRL社製）を混合し、ヒト骨肉腫細胞株MG63に一過性に遺伝子導入したの

ち、細胞を回収した。回収された細胞は96穴プレートに30000 cells/wellになるように播種し、24時間CO₂インキュベータ（NAPCO）を用いて37°C、5%CO₂、95%O₂の条件で培養した。

（手順6）転写活性化抑制能の測定

手順5で調整した細胞に、下記の化合物Aを10nM（一例として化合物Aを示すがPPAR γ アゴニストであれば、これに限らない）及び被検体を種々の濃度で細胞培養液に添加した。24時間培養後、ルシフェラーゼ発光基質LT2.

10 0（東洋インキ社）を、培地を取り除いた培養プレートに添加し、ルミノメーターARGUS50（浜松ホトニクス社製）又はAnalyst（LJL社製）を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、転写活性化抑制作用の用量依存曲線をグラフ化した。

（化合物A及びその製造方法）

化合物A: N-[4-[2-[4-(2,4-ジオキソチアソリジン-5-イルメチル)フェノキシメチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イルオキシフェニル]ベンツアミド
 5-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジル]チアソリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩400mgの無水N,N-ジメチルホルムアミド8mlの溶液に、トリエチルアミン0.36ml及びベンゾイルクロロド10.1mlを滴下した。この反応溶液を室温で一時間攪拌後、反応混合物より減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル: n-ヘキサン=1: 1→2: 1→3: 1→4: 1）に付すと、白色粉末の目的の化合物 247mg が得られた。

【0403】融点: 200-204°C。

（手順7）転写活性化能の測定

手順5で調整した細胞に、被検体のみを種々の濃度で細胞培養液に添加した。24時間培養後、ルシフェラーゼ発光基質LT2.0（東洋インキ社製）を、培地を取り除いた培養プレートに添加し、ルミノメーターARGUS50（浜松ホトニクス社製）又はAnalyst（LJL社製）を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、転写活性化促進作用を用量依存曲線をグラフ化した。

（手順8）IC₅₀ 及びEC₅₀ の算出

部分的アゴニストあるいは部分的アゴニストのEC₅₀やIC₅₀を定めるにあたり、これらの値を次のように定義する。即ち、図1に示すように、アゴニスト添加時の転写活性化値を100%、溶媒のみの転写活性化値を0%とするとき、被検化合物単独で示す転写活性化能の最大値をE_{max}（%）、アゴニスト存在時の被検化合物の転写活性化抑制能の最大値をI_{max}（%）とする。そのとき、転写活性化能の測定においてE_{max}/2の値を示す被検化合物の濃度をEC₅₀として算出する。また、転写活性化抑制能の測定において100-I_{max}/2の値を示す被検化合物の濃度をIC₅₀として算出する。

^aとして算出する。このようにして算出されたIC₅₀及びEC₅₀をモジレータ活性の評価に用いた。測定結果を表【表1】示す。

*

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
1	220	33	2	640	1.9	4	15	120
3	34	160	5	270		6	260	5.9
6	34	7.5	7	20	15	8	2.1	6.3
10	30.9	12	11	35.25	30	12	37.510	15
11	39	40	13	40	57	14	41.11	77
14	810	54	15	47420	38	15	49	180
15	6.6	120	16	52.5.8	210	16	54.4.7	340
16	20	2.8	17	65	37	17	66.120	
18	120		19			18	74.5.1	
20	260	400	21	78	84	21	79.68	81.780
22	22	85.28	23	91		23	86.11	710
24	400		25	66.22	650	25	97.360	790
26			27			27	99.34	680
28	101	61	29	102.43	490	29	103.8.8	
30	87	710	31	106.49	300	31	107.68	108.57
31	15	190	32	111.78	27	32	112	14
33	8.7	120	34	118	8.6	34	119.21	35
35	22	7.6	36	124	8.1	36	125.19	240
37	11	128	38	35	129	38	129	26
39	130	20	40	140	110	40	151	12
41	53	49	42	154	81	42	155	9.8
43	157.760	23	44	158	62	44	159	11
45	184	0.6	46	171	48	46	174	6.4
47	176.11	66	48	177	94	48	178.16	330
49	181.5.6	20	50	188	33	50	189.0.7	3.6
51	191.4.2	30	52	193.31		52	194	330
53	196	990	54	197	200	54	198	216
55	220	18	56	221	34	56	222	160
57	224	79	58	225	190	58	226	
59	228	130	60	229.160	46	60	230	19
61	232.610	56	62	233	28	62	234	19
63	238	9.3	64	239.44	52	64	256	12
65	258	25	66	259.0.7	31	66	267	80
67	269	30	68	273	13	68		

【0405】表1に示されるように、本発明の化合物は、PPAR γ モジレータ活性を有し、糖尿病若しくは退行性骨粗鬆症等の予防又は治療薬として有用である。

(試験例2) 骨芽細胞分化試験

本試験において、マウス骨髄初代培養細胞の培養には、非巣化した牛胎児血清(Hyclone社、FBS, Lot. AHM9419)を15%(v/v)、Penicillin - Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL社 Cat. No.15140-122)を1%(v/v)となるように混合した α -MEM培地(GIBCO BRL社 Cat. No.11900-024)（以下15%-FBS- α -MEMと略す）を用いた。本試験での培養はすべてCO₂インキュベータ内(37°C、95%湿度、5%CO₂)を行った。

【0406】7週齢雄性BDFlマウスを日本チャーレスリバーより購入し、以下の実験に供した。マウスをエーテル麻酔下で頸動脈切断により放血死させ、左右大脳骨及び脛骨を摘出した。摘出した大脳骨及び脛骨の周囲の組織を除去した後、両端を切断した。調整した大脳骨及び脛骨に対し、15%-FBS- α -MEM 1mLを入れた注射器の針を

骨端部から挿入して、骨髄を押し出して採取した。セルストレーナー(Falcon社)で濾過して採取した骨髄細胞を25cm²培養用プレート(SUMILION社 Cat. No. MS-22050)に播種し、15%-FBS- α -MEM 5mLでコンフルエントになるまで7日間培養した。

【0407】上記の細胞を0.05%トリプシン-EDTA溶液(GIBCO BRL社 Cat. No.25200-056)1mLで剥離させ、15%-FBS- α -MEM 5mLを加え細胞を分散させた後、遠心分離により(25°C, 800 rpm, 4分間)細胞を回収した。回収した細胞を15%-FBS- α -MEMを用いて、80,000 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を96穴マイクロプレート(SUMILION社)に、8,000個/wellになるように100 μ Lずつ各ウェルに分注し、24時間培養した。各ウェルには、化合物Aを終濃度10nMになるように調製した15%-FBS- α -MEMを96 μ Lずつ分注した。ウェルに対して、1)被験体1mM, 100 μ M及び10 μ MのDMSO溶液を15%-FBS- α -MEMで20倍希釈したものを4 μ L/well(最終濃度1 μ M, 100nMおよび10nM)、2) DMSOを15%-FBS- α -MEMで20倍希釈したものを4 μ L/well(最終濃度0.1%(v/v)) (コン

トロール群I)、3) DMSOを15% - FBS- α MEMで20倍希釈したものを4 μ L/well (最終濃度0.1% (v/v)) (コントロール群II) 各々添加した。1週間培養後、各群に対してアルカリホスファターゼ (ALP) 活性の測定を行った。

【0408】ALP活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco'sリン酸バッファー (GIBCO BRL社 Cat.N 0.14190-144) 100 μ Lで分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。0.67Mジエタノールアミン (和光純薬 Cat.No.099-03112)、0.67mM MgCl₂、0.1% (v/v) TritonX-100 (Sigma社) を含む細胞溶解液を作製し、細胞溶解液を50 μ L/wellで分注し室温で5分、搅拌した。最終濃度20% (v/v) Sapphrell (登録商標: TROPIX社)、最終濃度6.7% (v/v) CDP-Star (TROPIX社) になるように細胞溶解液と混合してALP基質溶液を作成し、ALP基質溶液を50 μ L/well分注し、室温で10分間搅拌後、JUL社製マイクロプレートマルチリーダーAnalystを用いて発光強度を測定した。各プレートのコントロール群Iの測定値を100 %、コントロール群IIの測定値を0%と 20 した際の、被験体添加群のアルカリホスファターゼ回

復率 (%) を算出し、骨芽細胞の分化度を評価した。

【0409】脂肪細胞分化抑制の指標として、脂肪細胞染色を以下のように行った。培地を全量除去し、10% (v/v) ホルムアルデヒド水溶液 (固定液) を各wellに60 μ Lを加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2% (v/v) TritonX (Sigma社) 水溶液を60 μ L各wellに分注し5分間室温で静置した。TritonX水溶液溶液を全量除去し、60% (v/v) イソプロパノール水溶液に011 Red 0 (Sigma社) を0.3% (w/v) になるように溶解した脂肪染色液を各wellに60 μ Lずつ分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60% (v/v) イソプロパノール水溶液60 μ Lを分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。プレートを顕鏡して、コントロール群IIと被験体添加群で染色された細胞の割合を比較し、被験体添加群は、コントロール群と比較して、脂肪細胞分化度が少ない事を確認した。

【0410】アルカリホスファターゼ回復率の結果を以下に示す。

【0411】

【表2】

実施例番号	1 μM	100nM	10nM	実施例番号	1 μM	100nM	10nM	実施例番号	1 μM	100nM	10nM	実施例番号	1 μM	100nM	10nM
2	63.0	60.5	20.7	3	21.9			5	70.0	26.4	3.0	6	24.0	15.0	
7	24.6	10.6		8	43.1	14.5		9	89.2	48.2	9.1	10	29.2		
11	53.1	15.4		12	59.7	22.3	17.7	13	77.1	31.4	10.6	14	46.4	20.0	13.8
15	50.4	36.2	18.0	16	46.3	23.6		17	56.4	52.7	18		55.1	48.5	
19		29.8		20		67.0	60.3	21		38.5	14.0	22	68.1	21.5	
23	49.1	16.6	1.3	24		76.6	42.0	25	24.4	12.0		26	44.3	19.5	
30	27.4	14.6	10.8	32	38.1			33	22.9	7.9		34	51.0	13.6	2.7
35	42.3	11.2		36	21.8	6.8		39	38.0			42	66.8	27.0	5.6
43		64.6	43.7	45	21.2			46	44.1	12.3		47	88.0	56.3	
48	56.3	24.9		51	56.4	6.0		52	71.2	18.9	13.9	53	89.0	99.2	87.2
54		54.1	41.5	58	27.4			61	28.2	14.3	10.6	62	53.7	25.9	13.2
63	48.3			64	29.6			65		32.1	18.4	77	36.2		
80	34.9			82	80.6	73.9	13.2	84	57.4	5.5	9.7	87	89.5	39.3	11.0
88	102.4	97.9	92.7	89	37.9	18.9	15.2	90	82.4	59.1		91	26.8	20.0	17.9
92	40.5	19.3	14.2	93	105.5	98.6	58.4	94	86.4	91.4	41.5	95	69.1	30.3	18.5
105	25.8			106	21.7			111	49.2	25.5	8.6	115	28.2	21.0	19.8
116	49.8	30.4		118	87.5	81.3	45.6	120	153.7	91.3	51.4	121	24.1		
122	212.4	123.7	27.8	123	34.0	14.5		124	143.5	84.8	43.7	126	45.1	6.4	
128	58.8	65.1	74.6	130	91.7	95.6	63.1	131		23.9		132	96.4	79.0	84.9
133	73.7	97.8	99.3	134	72.1	97.3	114.6	135	55.8	78.2	88.6	136	30.1		
137	38.7	93.8	62.9	138		119.7	70.4	139	31.8	59.6	12.4	142	21.7		
143	42.3	15.6		144	25.5			145	38.6	47.2	16.5	146	58.1	34.6	19.4
147	53.6	35.9	7.4	148	37.2	10.9	16.8	150	50.6			155		27.6	
161		24.6		163	67.9	73.5	15.0	164	78.7	69.9	25.3	165		51.0	21.6
166	85.9	22.0		167	102.8	32.1	15.0	168	43.1	28.6		169	78.3		
170	78.5	7.7		171	83.9	101.7	114.8	172	21.7	20.4		173	29.4	10.1	
174	22.4	46.3	29.0	176	20.6			177		88.1	96.8	180	55.0		
181	31.7			182		48.1	40.9	183	79.0	59.0	19.7	184	70.4	65.3	27.5
185	27.7			186		88.2	88.2	187	75.1	84.2	53.8	188	63.1	147.2	59.7
189		31.7		190	91.6	25.6		192	156.7	97.6	47.0	194	63.4	62.8	11.3
195	93.7	62.2	30.6	196		24.9	11.3	197	82.4	45.4	14.3	202	56.2	27.1	
203	53.7			204	89.3	74.5	38.0	205	98.3	64.7	33.7	206	46.3	55.6	32.5
207	47.3	66.8	28.8	208	51.9	48.8		209	45.4			211	23.4	16.9	
212	33.7	34.6		214	39.8			216	50.9	90.1	15.2	217	111.7	110.2	50.5
219	64.0	21.9		222	40.1			223	47.9			224	34.3		
225	55.1	18.3		227	55.7			228	70.8	16.7		230	29.1	20.5	
234	98.4	36.3	19.9	235	86.1	83.0	34.5	236	54.5	21.1	3.3	237	24.0	23.3	
236	32.0	9.3	9.7	243	87.4	38.7		244	57.5	9.3		245	136.0	53.2	73.0
246	57.9	39.7	14.2	247	84.1	39.8		248	74.7	58.8	25.9	249	55.8	29.9	32.6
252	38.5	13.2	31.7	253	27.1	18.1		254	34.7	28.1	35.3	255	23.9		
256	72.3	14.5		258	67.7	23.0		268	49.5	12.2	25.1	269	50.5	15.6	23.2
270	51.2			273	21.7			276	74.4	72.1	81.1				

【0412】表より明らかであるように本発明の上記実施例化合物は骨芽細胞の脂肪細胞化を抑制し、骨粗鬆症の予防又は治療薬として有用である。

(試験例3) 脂肪細胞分化抑制試験

ラット白色脂肪細胞は、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO₂インキュベーター(37°C、95%湿度、5%CO₂)で培養を行った。

【0413】購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を

40 全量抜き取り、増殖用メディウム5ml(1/25cm²-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴I型コラーゲンコートマイクロプレート(SUMILON社)に5,000cells/well(60 μL/well)になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したwell(ブランクウェル)を各プレートに設けた。

【0414】翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147 μL/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100 μM DMSO

【0415】

溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3μL/well (被験化合物最終濃度: 100nM, DMSO最終濃度: 0.1% (v/v))、2) 対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3μL/well (DMSO最終濃度: 0.1% (v/v))細胞を撒いたウェルに加えた。また、3) ブランク群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3μL/well (最終濃度0.1% (v/v))、ブランクウェルに添加した。

【0415】5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10% (v/v) ホルムアルデヒド水溶液 (固定液) 60μLを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2% (v/v) TritonX (Sigma社) 水溶液を60μL各wellに分注し5分間室温で静置した。TritonX水溶液溶液を全量除去し、60% (v/v) イソプロパノール水溶液にOil Red 0 (S*

* Sigma社) を0.3% (w/v) になるように溶解した脂肪染色液60μLを各wellに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60% (v/v) イソプロパノール水溶液60μLを分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各wellに100μLずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー (LabSystems社) を用いて、550nmの吸光度 (ABS550) を測定し、Oil Red Oにより染色された量を測定した。対照群のABS550測定値を100%、ブランク群のABS550測定値を0として、被験体添加群の脂肪細胞分化度 (%) を算出した。

【0416】結果を下記表3に示す。

【0417】

【表3】

実施例番号	分化度 (%)						
10	51.1	20	57.7	21	63.0	23	57.7
24	59.1	25	84.0	31	77.2	49	71.0
58	51.7	62	68.5	64	85.5	75	88.8
77	68.0	87	75.2	88	63.3	93	62.9
94	68.8	118	53.8	120	79.8	122	78.4
124	84.2	126	75.2	128	35.4	130	64.0
132	26.9	143	84.9	146	78.2	149	80.3
155	82.7	163	48.0	165	85.8	171	43.0
174	68.8	177	14.0	180	59.1	184	46.6
186	56.3	190	64.2	191	63.4	192	17.0
193	62.4	194	37.1	195	36.5	196	53.4
197	45.7	198	48.2	199	35.8	200	44.1
201	46.9	202	35.4	203	32.6	204	38.3
205	39.8	206	30.6	207	32.7	208	35.1
209	40.1	210	47.8	211	37.3	212	44.0
213	47.4	214	31.7	215	45.2	216	32.1
217	21.0	218	31.7	219	36.6	220	38.4
221	40.2	222	48.6	223	35.0	224	40.9
225	45.9	226	42.0	227	39.7	228	17.5
229	62.7	230	48.9	231	20.1	232	45.4
233	47.4	234	60.5	235	3.6	236	47.1
237	46.9	238	84.0	239	52.8	240	35.2
241	57.9	242	57.6	243	41.1	244	45.0
245	36.1	247	54.0	248	64.4	249	61.9
250	40.8	251	38.9	252	36.7	253	55.7
254	52.8	255	55.0	256	38.2	257	59.8
258	39.0	259	56.5	260	84.6	265	80.8
266	83.5	267	47.3	268	54.8	269	52.9
270	45.9	271	45.4	272	41.7	273	47.9
275	47.9	276	14.9	278	68.6		

【0418】本発明の上記実施例化合物は、白色脂肪細胞の分化を抑制し、抗肥満剤として有用である。

(試験例4) レブチン産生促進能測定

脂肪採取にはHanks液を用いた。Hanks液は120mM NaCl, 4.8mM KCl, 0.74mM MgSO₄, 0.30mM Na₂HPO₄, 0.40mM KH₂PO₄, 20mM HEPES, 0.05% (v/v) Glucose, 2% (v/v) BSA (SIGMA社 Cat. No. A7888), 0.95mM CaCl₂, 4.17mM NaHCO₃, 1% (v/v) Penicillin - Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL社 Cat. No. 15140-122)の混合液(pH 7.5)を濾過し、

調整した。脂肪細胞は、Dulbecco's modified Eagle's 培地 (GIBCO BRL社 Cat. No. 11995-040) とDMEM/F-12 (GIBCO BRL社 Cat. No. 11320-033)を1:1 (v/v)で混合し、0.2% (v/v) Hanks液、0.2μg/L Sodium Selenite (GIBCO BRL社 Cat. No. 13012-018), 0.002% (v/v) Ethanolamine, 25mM HEPESおよび1% (v/v) Penicillin - Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL社 Cat. No. 15140-122)を添加して調整した培養用培地を用いて培養した。他の試薬は可能な限り特級試薬を用いた。本実験では、全てCO₂ インキュベ

ーター(37°C、95%湿度、5%CO₂)で培養を行った。

【0419】Wister Iamichiラット雄、6週齢を断頭により屠殺し脱血後、副睾丸脂肪組織を摘出し、37°Cに保温したHanks液中で血管を除去し秤量後、鉄で細断した。調整後の脂肪組織に10mg collagenase(和光純薬、034-10533)を含むHanks液1mLを添加、50mLチューブに移し、37°C、90rpm、50分間緩やかに振蕩しつつインキュベートし細胞を均一に分散させる。20mL Hanks液を添加して、200 μMナイロン・メッシュで滤過し、未消化の組織片を除去した。1000rpm、1分間、室温で遠心することにより、浮遊している脂肪細胞を沈殿物及び下層と分離した。沈殿物及び下層22mLをゾンデで吸い取り、浮遊している脂肪細胞を回収した。同様の操作をHanks液で2回、培養用培地で回行った。操作後の脂肪細胞に予め秤量した脂肪組織1gに対し、60mLの割合で培養用培地を加え、脂肪細胞を懸濁した。懸濁液を96穴マイクロプレート(旭テクノガラス社)に培養用培地100 μLずつ分注した。被験体添加群には、200 μM, 20 μM, 2 μM及び0.2 μMのDMSO溶液を1 μL/well(最終濃度1 μM, 100nM, 10nM及*

* (2 μM)ずつ添加した。対照群としてDMSOを1 μL/well(最終濃度0.1% (v/v))ずつ添加した。プレートはCO₂インキュベーターで1時間以上静置し、37°Cに平衡化した。平衡化後、プレートに対して、水浴中でマグネットィックスチーラーで搅拌し37°Cを保った懸濁液を100 μL/wellずつ分注した。24時間培養後、マイクロプレート用通過装置MultiScreen(MILLIPORE社 MADV-N65)で滤液を回収し、Rat Leptin測定キット-IBL(免疫生物研究所 Cat.N 0.17195)を用いてLeptin濃度をELISA法にて測定した。Leptin産生促進作用は定量した培養液中のLeptin濃度から以下に示す計算式により求めた。

Leptin産生促進活性(%) = (A/B) × 100

A: 被験化合物添加群のLeptin濃度

B: 対照群のLeptin濃度

Leptin産生促進作用の測定結果を下記表4に示す(単位は%)。

【0420】

【表4】

実施例 Leptin産生促進作用(%)

番号 1 μM 100nM 10nM 1nM

2	113.3			
6	108.1	110.7		
7		113.8		
10	118.2			
20	125.5	154.7	135.3	130.5
21	129.7	149.7	119.9	116.2
23	109.8	158.1	138.0	133.9
24	144.1	142.6	121.4	112.2
25		156.3	117.9	112.7
26		114.7		
28	107.7	120.3		
29	141.7			
31		116.9		
36		120.4		
39	118.8	109.2		
42	127.0			
43	111.3	112.0		
49	120.8	132.9	130.7	
50	108.7	119.4	123.7	118.4
52				110.6
54	113.4			
55		112.8	114.9	115.6
62		132.2	115.4	119.1
64		118.7	112.0	110.3
75		117.5		
77	113.4	129.9	109.7	108.3
78	113.8	126.2		
82	111.1	108.5		

83	125.6			
86	110.5			
87	115.2	113.4		
88	114.9	118.8		
89		123.2		
91	113.6	110.2		
92		115.6		
93	113.5			
94	115.9	110.0		
98	117.0	110.1		
99	113.9			
101	117.2			
109	112.4			
118	134.0	126.7	114.6	114.0
120	120.7	118.9	110.4	107.5
121		114.0		
122	128.5	128.5		
124	123.7	145.5	113.0	112.8
126	141.5	120.6	109.4	
127	114.8			
128	137.3	130.8	108.8	
130	116.2	123.0		
132	127.2	119.3	137.4	123.0
138	111.3			
140		114.4		
146	126.5	137.9	112.2	
149	116.9	111.0		
151	112.7	112.9		
152		116.4		
153	112.6			
154	116.9	109.5		
155	114.3	129.7		
156	111.8	117.6		
161	131.3			
162	110.7			
163	123.7	117.5	117.1	107.5
166	113.6	114.7		
169		111.6		
170		117.1		
171	126.7	128.1	115.4	113.2
173	118.8			112.4
174		127.0	123.1	117.7
176		110.1		
177	144.6	133.7	120.9	
178	117.4			
182		111.6	110.3	
183		112.5		
184		122.6	122.4	
185	123.4	131.7	121.9	
186	133.1	116.8	117.9	

129			
187	126.2	113.3	
188			110.2
192	112.1	121.7	121.7
195	120.2	122.7	114.2
198	111.3	111.3	
200	116.9		
201	112.2	114.2	
202	137.2	133.1	135.6
203	133.9	124.8	134.6
204	133.3	143.4	128.8
205	119.5	122.6	123.2
206	118.8	112.1	
207	115.9	109.6	107.3
208		110.6	
209	117.2	111.0	
212	111.6		
214	124.7	125.1	112.4
216	117.4	112.1	112.9
217	121.2	116.7	115.9
219	117.4	119.0	112.6
220	111.3		
222	113.5	109.4	110.5
223	115.9	115.2	109.0
224	113.0	112.0	109.6
225	117.2	108.5	106.9
226			111.2
228	111.5	121.7	118.7
230			110.1
231		154.9	128.3
233		120.8	111.7
235	142.6	121.3	110.8
236			112.0
242		111.1	
245	110.7		111.0
246		113.3	111.1
249	110.6	112.9	113.7
251		107.2	110.8
252	107.6	112.7	110.1
254	108.9	106.0	111.4
258	111.8	114.0	120.0
259		109.9	111.3
267		110.3	117.5
270			118.4
271		115.2	120.6
276	116.6	122.9	111.5
			108.3

表4より明らかであるように本発明の化合物は顕著なレブチン産生促進能を有し、食欲抑制作用による抗肥満剤として有用である。

(試験例5) 酢酸取り込みを指標とした分化抑制試験

マウス前脂肪細胞株3T3-L1(ATCC CCL-92.1)を、下記の条件で継代培養したものを試験に用いた。即ち、先ず基礎培地として、Dulbecco's modified Eagle's(DMEM)培

地(日本製薬社)に、グルコースを最終濃度4.5 g/L、D-

ビオチンを最終濃度8 mg/L、パンテン酸を最終濃度4 mg/L、ストレプトマイシン硫酸塩を最終濃度50 mg/L、ペニシリン-Gを最終濃度100,000 units/L、HEPES(PH7.2)を最終濃度10mM、及び、L-グルタミンを最終濃度0.5 84g/Lとなるよう各々添加した培地を調整した。次いで基礎培地に10%(v/v)の非働化牛胎児血清(FBS)(PAA社 Lot.07347)を添加した培地中で維持継代した。なお、本実施例において、培養は全てCO₂インキュベータ、37℃、10% CO₂条件下で行った。

【0421】 種代培養した3T3-L1をBiocoat Collagen I 96-well white/clear plate (BECTON DICKINSON社)に1 wellあたり細胞を4900個播種し基礎培地に10%(v/v)の非働化(FBS)を添加した培地中で10日間培養した。

【0422】 その後培地を、基礎培地に、非働化FBSを最終濃度5 %、インスリン(Sigma社)を最終濃度10 μg/mL、イソブチルメチルキサンチン(Aldrich社)を最終濃度0.5mM、及び、デキサメタゾンを最終濃度1 μMとなるよう各々加えた分化誘導培地と交換し、1) ジメチルスルホオキシド0.01 %(v/v)の存在下、2) 被験薬物の1 mMジメチルスルホオキシド溶液0.01 %(v/v)の存在下(被験薬物の最終濃度0.1 μM)で4日間培養した。さらに培地を、基礎培地に、非働化FBSを最終濃度5 %、及び、インスリンを最終濃度100 ng/mLとなるよう各々加えた維持培地に交換し2日間培養した。

10 【0423】 被験薬物の分化抑制効果は、培養後の細胞の[2-¹⁴C]酢酸取り込みを指標にして評価した。即ち、脂肪細胞の培養上清を除去し、基礎培地に、[2-¹⁴C]酢酸(アマシャム社、1.85 GBq/mmol)を最終濃度7.4Kbq/mL、非働化FBSを最終濃度5 %、及び、インスリンを最終濃度100 ng/mLとなるよう各々加えた培地を50 μL/well 添加し1時間培養した。PBS(-)で洗浄後、乾燥し、Scintillation cocktail(Hewlett-Packard社 MICROSCINT-20 PACKARD)を100 μL/well加え、Packard TopCount microplate Scintillation counter(Hewlett-Packard社 PACKARD)にて放射能を測定し、[2-¹⁴C]酢酸取り込み量を算出した。

20 【0424】 算出された[2-¹⁴C]酢酸取り込み量を基に、1) ジメチルスルホオキシド0.01 %(v/v)の存在下の[2-¹⁴C]酢酸取り込み率を100%として、被験薬物存在下の[2-¹⁴C]酢酸取り込み率を以下の計算式によって求めた。Value=被験薬物存在下の[2-¹⁴C]酢酸取り込み量(cpm) Cont=コントロール(0.01 %ジメチルスルホオキシド)の[2-¹⁴C]酢酸取り込み量(cpm) [2-¹⁴C]酢酸取り込み率(%)=100X(Value)/(Cont) 各被験薬物の試験結果を表5に示す。

【0425】

【表5】

実施例番号	取込率(%)	実施例番号	取込率(%)	実施例番号	取込率(%)	実施例番号	取込率(%)
1	64.0	2	42.7	3	68.9	4	92.5
5	43.4	6	55.8	7	65.0	8	47.2
8	59.9	10	85.3	11	67.3	12	66.4
13	93.0	14	82.1	15	78.4	16	83.7
17	91.9	18	53.8	19	64.8	20	85.9
21	70.3	22	51.5	23	59.5	24	66.1
25	66.3	26	87.5	27	86.0	28	87.8
29	68.6	30	60.1	31	85.9	32	60.5
33	86.1	34	60.8	35	71.5	36	28.2
37	38.6	38	82.0	39	82.5	40	45.3
41	53.8	42	60.0	43	56.7	44	87.8
45	68.9	46	67.0	47	63.1	48	70.3
49	86.8	50	61.4	51	57.5	52	52.3
53	76.2	54	51.3	55	55.4	56	32.4
57	58.4	59	36.3	60	68.8	61	74.8
62	82.9	63	85.5	64	98.2	65	63.4
66	70.7	67	70.2	68	67.9	69	57.0
70	70.2	71	65.8	72	76.7	73	81.5
74	70.4	75	80.1	76	54.3	77	82.7
78	68.2	79	41.5	80	83.3	82	83.0
83	75.6	84	59.5	85	67.1	86	51.7
87	57.1	88	56.4	89	58.1	90	60.5
91	85.8	92	63.0	93	90.3	94	80.4
95	85.3	96	98.7	98	89.1	101	78.3
102	76.8	103	72.1	104	89.8	105	89.4
106	82.0	107	71.3	108	87.7	109	64.6
110	84.6	111	61.2	112	82.3	113	84.6
114	79.0	115	65.1	117	87.0	118	79.6
119	85.7	120	64.6	121	81.0	122	75.4
123	96.2	124	80.0	138	88.9	139	59.2
140	72.4	141	78.7	142	74.4	143	60.1
144	82.2	145	87.6	146	80.0	147	76.2
148	75.3	149	76.5	150	82.9	151	62.3
152	69.8	153	70.2	154	67.4	176	66.2

【0426】本発明の化合物は、脂質合成に対して抑制効果を示し、肥満の治療および予防薬として有効である。

(試験例6) 血糖降下試験

下記試験例において、特に記載のない場合、マウスの飼育は、個別に行い、飲水及び摂餌は自由摂取とし、その際の粉餌はF2(船橋農場)を用いた。又、血糖値の測定は、体重測定後、マウスの尾静脈よりヘリシングコートしたガラス管で採血した血液を用い、グルコローダGXT(A&T社)を用いて測定した雄性KKマウス(日本クレアより購入)を、6週齢で購入後、馴化期間および試験期間に40週あたり飼育し、19週齢まで飼育した。各マウスは、血糖*

30*値を測定し、高血糖の発症を確認した。血糖値が350mg/dl以上になっている個体を選抜し、実験に供する個体を選んだ。選別したマウスは、対照群及び被験化合物投与群(1群n=6)の各群とし、その際、各群間で体重・血糖値の分布に差が出ないよう個体を各群に分けた。

【0427】対照群には、粉餌による通常の飼育を行い、被験化合物投与群には、粉餌(F2)に被験化合物(最終濃度:0.3重量%)を加えて調製した混餌を用いて各群を1週間飼育した。一週間飼育後、血糖値を測定した。結果を表6に示す。

【0428】

【表6】

Group	plasma glucose on Day7	% of inhibition (vs. control)
Control	568±47	
実施例18	315±14	55
の化合物		

Data is shown as Mean±SEM (n=6).

表より明らかであるように、本発明の化合物を添加した群において顕著な血糖値の低下が認められた。本発明の50群(試験例7)脂肪取込促進試験

化合物は、糖尿病の治療薬として有用である。

135

ラット白色脂肪細胞は、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO₂インキュベーター(37°C、95%湿度、5%CO₂)で培養を行った。

【0429】購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム5mL(25cm²-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴1型コラーゲンコートマイクロプレート(SUMILION社)に5,000cells/well(60μL/well)になるように細胞懸濁液を分注した。プランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したwell(プランクウェル)を各プレートに設けた。

【0430】翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147μL/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100μM DMSO溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3μL/well(被験化合物最終濃度:100nM、DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、2)対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3μL/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))細胞を撒いたウェルに加えた。また、3)プランク群には、DMSOを分化誘導用メディウム*

*で20倍希釈したものを3μL/well(最終濃度0.1%(v/v))、プランクウェルに添加した。

【0431】5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10%(v/v)ホルムアルデヒド水溶液(固定液)60μLを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2%(v/v) Triton X(Sigma社)水溶液を60μL各wellに分注し5分間室温で静置した。Triton X水溶液溶液を全量除去し、60%(v/v)イソプロパノール水溶液に0.1 Red 0(Sigma社)を0.3%(w/v)になるように溶解した脂肪染色液60μLを各wellに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60%(v/v)イソプロパノール水溶液60μLを分注し除去することにより、各wellを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各wellに100μLずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー一(LabSystems社)を用いて、550nmの吸光度(ABS550)を測定し、0.1 Red 0により染色された量を測定した。対照群のABS550測定値を100%、プランク群のABS550測定値を0として、被験体添加群の脂肪細胞分化度(%)を算出した。

【0432】結果を下記表7に示す。

【0433】

【表7】

実施例番号	分化度(%)	実施例番号	分化度(%)	実施例番号	分化度(%)	実施例番号	分化度(%)
1	121.0	2	127.2	3	125.5	4	128.4
7	120.5	8	113.6	9	116.2	12	120.0
13	128.6	14	121.2	15	123.5	16	135.7
17	114.4	18	114.8	22	127.2	28	110.9
29	110.6	30	138.6	32	114.6	33	126.8
34	140.0	35	121.8	36	111.0	37	114.2
38	136.7	40	121.8	41	118.1	43	117.5
46	124.1	47	141.2	48	131.4	51	129.0
52	133.2	54	118.3	56	113.8	58	121.3
60	110.5	63	119.8	65	111.7	66	113.0
66	118.0	69	135.0	70	122.1	72	123.8
73	113.0	80	118.1	82	114.5	83	114.5
84	151.4	85	125.4	90	131.2	95	115.4
98	123.3	99	119.0	102	113.6	104	114.8
106	112.6	113	110.7	114	118.0	115	147.2
116	123.6	117	122.5	119	134.7	121	136.3
123	148.1	125	132.0	127	112.3	131	131.9
133	140.7	134	120.4	135	128.0	136	129.4
137	150.2	138	126.3	141	133.2	142	112.5
145	140.6	147	115.5	148	118.6	150	136.8
151	118.1	152	112.7	153	110.1	154	123.8
157	115.7	159	123.3	160	128.2	161	113.4
162	168.6	164	125.1	166	115.3	168	140.0
169	114.9	170	114.9	172	119.5	173	134.0
175	113.8	176	117.9	178	128.5	181	128.0
182	122.4	183	117.5	187	112.7	189	132.8
248	119.5	261	128.8	262	167.3	263	153.8
284	111.5	277	123.1	280	190.3	281	200.0

【0434】表より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、脂肪の取込を促進し、抗糖尿病薬として有用である。

(試験例8)ヒト大腸癌細胞のコロニー形成抑制作用
ヒト大腸癌細胞の培養液は10%の非動化牛胎児血清を含むD-MEM/F-12(GIBCO社)培養液を用いた。即ち、内径150μmの孔径の96孔マイクロプレートに、ヒト大腸癌細胞を1,000cells/wellで種々の濃度で接種した。

50

137

00 mmの細胞培養用プラスチックシャーレにコンフルエントの状態に生育したヒト大腸癌細胞COL-2-JCK（日本実験動物研究所より購入）をEDTA（エチレンジアミン四酢酸）ならばに0.05%トリプシン液を用いてシャーレより剥がし、培養液（D-MEM/F-12）を用いて100細胞 / mLの細胞希釈液を調整した。

【0435】細胞希釈液を細胞培養用6穴プラスチックプレートの各ウェルに3 mLずつ播種した（300細胞 / ウェル）。各ウェルにDMSOに溶解した被験化合物を被験化合物の最終濃度1 μ M、DMSOの最終濃度0.1%となるように添加し、対照群用のウェルにはDMSOのみを最終濃度0.1%となるように添加した。

【0436】各ウェル中の細胞に対し、5% CO₂存在下37°Cで10日間培養を行った。培養終了後、各ウェルをダルベッコ・リン酸緩衝生理食塩水（二価イオン-）にて*

* 1回洗浄した。次いで、各ウェルに対し、0.02%クリタルバイオレット含有10%牛血清アルブミン液を1.5 mL添加して5分間放置し、細胞を固定染色した。固定染色後の細胞は水で洗浄した後風乾し、画像解析装置PCA-11（システムサイエンス社）を用いて固定染色された癌細胞由来コロニーの面積の総和 (mm²) を算出した。算出した値から以下に示す計算式によりコロニー形成抑制率を求めた。

【0437】コロニー形成抑制率 (%) = (1-A/B) \times 100

10 A: 試験化合物1 μ M添加群のコロニー面積総和

B: 対照群のコロニー面積総和

結果を下記表8に示す。

【0438】

【表8】

実施例番号	抑制率 (%)						
2	8.0	3	27.0	4	82.0	5	26.0
6	22.0	7	24.0	9	29.0	11	15.0
14	16.0	15	14.0	16	48.0	17	30.0
20	37.0	29	41.0	30	42.0	32	39.0
33	60.0	34	41.0	35	15.0	37	52.0
38	99.9	39	48.0	40	35.0	41	55.0
44	35.0	45	32.0	47	18.0	51	15.0
52	17.0	55	8.0	56	6.0	57	5.0
59	94.0	67	31.0	69	84.0	72	39.0
75	65.0	77	1.0	88	8.0	90	47.0
92	15.0	93	44.0	95	1.0	98	17.0
97	3.0	98	25.0	99	32.0	100	50.0
101	32.0	102	28.0	104	22.0	114	22.0
118	41.0	120	44.0	141	47.0	143	25.0
147	19.0	150	41.0	152	24.0		

【0439】本発明の化合物は、顕著なコロニー形成抑制活性を示し、ガンの予防又は治療剤として有用である。

（試験例9）サイトカイン産生量抑制能測定

マウス単球マクロファージ系細胞RAW264.7 (ATCC TIB71) は大日本製薬より購入した。RAW264.7細胞の培養はDulbecco's modified Eagle's 培地 (DMEM培地; GIBCO社 Cat. No. 11995-040) に牛胎児血清 (MOREGATE社 lot 474030) を最終濃度10% (v/v) 、ペニシリソ (GIBCO社) を最終濃度50units/mL、ストレプトマイシン (GIBCO社) を最終濃度20 μ g/mLを加えた培地を用いて、CO₂ インキュベーター (37°C、95%湿度、5%CO₂) で行った。

【0440】RAW264.7細胞 (83,000cells/mL) を、96穴マイクロプレートに60 μ Lずつ分注した (5,000cells/well)。CO₂ インキュベーターで4時間培養後、LPS (Sigma社) 25ng/mLを含むDMEM培地を各ウェルに40 μ Lずつ (LPS最終濃度10ng/mLとなる) 添加した。被験化合物は1mM のDMSO溶液を、DMEM培地で20倍希釈した後、2 μ L/well

30 1 (被験化合物の最終濃度 1 μ M) で細胞に添加した。このとき、対照として、最終濃度 10ng/mLのLPSを添加した細胞又はLPSを添加しない細胞に、DMSOをDMEM培地で20倍希釈した後、2 μ L/well添加した。CO₂ インキュベーターで15時間培養後、培養上清を回収し、mouse TNF- α ELISA kit Quantikine M (R&D Systems社) を用いて、培養上清中のmTNF- α の量をキット付属の実験プロトコールに従って測定した。

【0441】被験化合物のTNF α 产生抑制能は以下の式に従って算出した。

40 A: 被験化合物存在下のTNF α 量
B: LPS無添加の対照におけるTNF α 量
C: LPS10ng/mL添加の対照におけるTNF α 量
TNF α 产生抑制能 (%) = 100 - (A-B)/(C-B) \times 100
結果を下記表9に示す。

【0442】

【表9】

実施例番号	抑制率(%)	実施例番号	抑制率(%)	実施例番号	抑制率(%)	実施例番号	抑制率(%)
2	24.5	3	17.0	4	18.5	8	18.9
9	34.0	12	21.8	13	16.2	16	19.0
18	16.8	23	24.4	24	30.1	29	22.9
32	19.8	34	15.2	38	18.0	37	18.0
39	29.8	40	27.1	41	30.0	42	18.8
43	17.7	44	18.0	46	30.7	47	16.7
52	16.2	53	15.6	54	16.8	55	15.3
61	22.6	62	20.5	67	23.2	58	15.2
81	32.0	88	28.0	90	19.4	93	15.6
94	34.8	111	28.7	114	16.8	118	16.4
123	15.1	128	28.8	134	16.4	135	16.6
138	17.8	139	42.7	141	15.9	149	18.8
150	16.2	157	38.6	165	15.7	175	15.7
182	32.8	184	15.0	189	24.2	189	18.3
190	33.8	192	27.8	194	18.4	195	16.1
198	15.3	197	21.6	199	20.8	203	27.1
204	32.7	205	34.9	208	27.5	207	27.1
208	26.3	209	28.9	211	27.6	212	31.2
214	20.1	216	30.6	217	28.7	218	20.3
219	21.7	220	16.3	223	28.2	224	22.4
234	32.5	235	40.2	241	28.0	244	28.5
245	34.6	246	18.0	248	19.1	251	29.0
252	19.3	253	28.0	254	44.3	271	25.2
273	19.9	278	28.5				

【0443】上記表より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、顕著なTNF α 生産抑制能を示し、抗炎剤として有用である。

(試験例10) 肝障害抑制試験

5匹のBalb/cマウス(雌、6-8週齢)を一つの群とし、尾静脈中に、コンカナパリノンA(ConA)の生理食塩水溶液(2.0 mg/mL)を、10mL/kgの割合で注射することにより、各マウスに肝障害を誘発させた(*Hepatology* 21, 190-198 (1995))。

【0444】被験化合物を、10 mg/mLとなるように、0.5%CMC未含有蒸留水に懸濁し、この懸濁液を10 mL/kgの割合で、ConA注射の30分前に、マウスに経口投与した(A群)。

【0445】これとは別に、被験化合物の懸濁液の代わりに、0.5%CMC未含有蒸留水を経口投与した群(B群)、及び、一切投与を行わない群(C群)を設けた。

【0446】ConA注射から24時間後に、マウス腹大動脈*

実施例番号	AST (%)	ALT (%)									
1	19.0	40.1	2	4.1	64.5	8	56.0	57.0	10	49.0	55.9
15	54.0	38.0	16	21.4	44.4	18	24.1	39.8	20	77.0	87.2
35	12.4	37	37	20.7	49	61.0	58.0	53	1.7	22.0	
59	20.5	18.7	58	57.0	42.3	105	27.5	22.4	106	105.8	113.8
114	50.5	32.8	114	47.0	40.0	118	45.0	55.8	136	12.0	13.1
139	48.4	54.0	142	63.0	54.0	156	82.6	85.5	159	91.2	78.7
161	69.3	82.8	171	102.8	90.0	178	64.5	50.5			

【0448】表10被験物質の肝障害抑制率(予防作用)

表より明らかであるように、本発明の化合物は顕著な肝障害の抑制作用を示し、肝炎の予防又は治療薬として有

*より血液を採取し、ヘパリン混和にて、血漿を分離した。この血漿について、Nagakawaらの方法(*J.Pharmacol. Exp. Ther.* , 264, 496-500(1993))に従って、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(ALT)値、及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT)値を測定した。得られた測定値から、下記の式に従つて、ConA注射によるAST値及びALT値の上昇に対する抑制率を算出した。

$$\text{抑制率(%)} = \{1 - [(A - C) / (B - C)]\} \times 100$$

A : A群のAST値またはALT値の平均値

B : B群のAST値またはALT値の平均値

C : C群のAST値またはALT値の平均値

結果を表10に示す。

【0447】

【表10】

用である。

(試験例11) 抗白内障作用の評価

SDラット(雄:日本SLC)から水晶体を摘出し、培養液(Medium-199: GIBCO BRL)中で3時間、前培養し、透

明性を保持した水晶体を選択し試験に使用した。すなわち、水晶体を1) Medium-199 (3mL)、2) 過酸化水素 (最終濃度: 5mM) を含むMedium-199 (3mL)、及び、3) 被験化合物 (最終濃度: 100mM)、DMSO (最終濃度: 0.1%v/v)、及び、過酸化水素 (最終濃度: 5mM) を含むMedium-199 (3mL) 中で24時間培養した。培養終了 *

* 後、水晶体の混濁度を、透明0、軽度混濁1、中等度混濁2としてスコア化し、被験化合物の抗白内障作用を評価した。結果 (各培養条件におけるスコアの平均) を下の表に示す。

【0449】

【表11】

		実施例番号			
Control	過酸化水素水のみ	5 3	1 3 9	9 2	
0.0	1.7	1.0	1.0	1.0	

表より明らかであるように、本発明の実施例化合物には抗白内障作用が認められ、抗白内障薬として有用である。

(試験例12) ABCA1 mRNA定量実験

マウス単球マクロファージ系細胞RAW264.7 (ATCC TIB1) は大日本製薬より購入した。培地は、Dulbecco's modified Eagle's 培地 (DMEM培地; GIBCO社 Cat. No.11995-040) に牛胎児血清 (MOREGATE社 lot 474030) を最終濃度10% (v/v)、ペニシリンG (GIBCO社) を最終濃度50units/mL、ストレプトマイシン (GIBCO社) を最終濃度20μg/mLを加えて用いた。RAW264.7細胞の培養はCO₂インキュベーター (37°C、95%湿度、5%CO₂) で行った。

【0450】 RAW264.7細胞 (1X10⁶ cells/mL) を、6穴プレートに2mLずつ分注し (2X10⁵ cells/well) 、CO₂イン

Bulk first-strand reaction mix	13.4 μL
Primer Not I-d(T) _n (25倍希釈)	2.0 μL
DTT Solution	2.0 μL
RNA (6 μg)	22.6 μL

40 40.0 μL

反応後、被験化合物添加の反応液及び対照の反応液から各3μLずつ抜き取り、混合した溶液をスタンダード溶液とした。スタンダード溶液、及び、各反応液をそれぞれ Chroma Spin-100+DEPC-H₂O Columns で付属のプロトコールに従って精製し、TaqMan PCRの雛型 (Template) とした。スタンダード溶液は検量線を作成するために、5倍ずつ5段階に希釈し、TaqMan PCRに供した。TaqMan PCRは、ABCA1及びβ-actinについて行った。TaqMan PCRに使用するPrimerとして後記配列表の配列番号5乃至8に示された4種のオリゴヌクレオチド (abca1 forward (S ★ 3)、abca1 reverse (AS3)、β-actin forward (S ★

Primer Forward (50pM/μL)	0.1 μL
Primer Reverse (50pM/μL)	0.1 μL
TaqMan Probe	1.5 μL
TaqMan Universal PCR Master Mix	25.0 μL
H ₂ O	18.3 μL
Template	5.0 μL

50.0 μL/well

★) 4)、β-actin reverse (AS4)) を設計し、amersham pharmacia biotech社に合成及び精製を依頼した。FAM-TAMRA標識TaqMan Probeとして後記配列表の配列番号9乃至10に示された4種のオリゴヌクレオチド (abca1 (p1) 及びβ-actin (p2)) を用い、Applied Biosystems社に合成、及び精製を依頼した。以下の反応液をMicroAmp Optical 96-well Reaction Plate (Applied Biosystems社)にABCA1、β-actinとも各反応液に対して2ウェルずつ分注した。TaqMan Universal PCR Master MixはApplied Biosystems社より購入した。

【0451】

Primer Forward (50pM/μL)	0.1 μL
Primer Reverse (50pM/μL)	0.1 μL
TaqMan Probe	1.5 μL
TaqMan Universal PCR Master Mix	25.0 μL
H ₂ O	18.3 μL
Template	5.0 μL

MicroAmp Optical Caps(Applied Biosystems社)でふたをし、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System(App lied Biosystems社)を用いて、TaqMan PCRを以下の条件で行った。

【0453】

50°C 2min
95°C 10min
95°C 15sec ←
60°C 1min → 40cycle

Sequence Detectionソフトウェア(Applied Biosystems社)のマニュアルに従って解析を行い、相対的なABCA1、*

実施例番号	増加率(%)	実施例番号	増加率(%)	実施例番号	増加率(%)	実施例番号	増加率(%)
135	163.0	217	187.0	218	190.0	223	204.0
224	178.0	273	146.0				

【0455】表より明らかであるように本発明の化合物は、顯著なABCA1 mRNA增加作用を示し、抗動脈硬化薬として有用である。

【0456】

【発明の効果】本発明の前記一般式(1)を有する化合物、及びその薬理上許容される塩は、ペルオキシソームプロリフェレータ活性化受容体γ(PPARγ)に対するアゴニスト、部分的アゴニスト、アントアゴニスト、部分的アントアゴニスト様活性を有する。

【0457】したがって、本発明の前記一般式(1)を有する化合物、及びその薬理上許容される塩は、優れた、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、麻痺性骨粗鬆症、ステロイド投与による骨粗鬆症治療法、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨關節疾患、肥満、るい瘦、I型、II型糖尿病、脈硬化症、脂質代謝異常、肺炎、自己免疫疾患、糖代謝異常、糖尿病性神經障害、糖尿病併発症、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能※

* β -actin mRNA量を求めた。以下の式を用い、被験化合物によるABCA1 mRNA増加率を算出した。

A:被験化合物存在下のABCA1 mRNA量

B:被験化合物存在下の β -actin mRNA量

C:DMSO存在下のABCA1 mRNA量

D:DMSO存在下の β -actin mRNA量

ABCA1 mRNA増加率(%) = (A/B)/(C/D) × 100

結果を下記表に示す。

【0454】

【表12】

10

【表12】

※異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧、腎臓病の予防剤及び/又は治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

20 【図1】部分アゴニスト、部分アンタゴニストの容量依存曲線概念図。

【図2】使用したプラスミドpSG5-hPPAR γ の構成を示す模式図。

【図3】使用したプラスミドpGV-P2-PPREの構成を示す模式図。

【配列表フリーテキスト】

配列番号1:PCRプライマー-S1

配列番号2:PCRプライマー-AS1

配列番号3:PCRプライマー-S2

30 配列番号4:PCRプライマー-AS2

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Sankyo Company, Limited

<120> PPAR-gamma modulator

<130> 2001038SL

<140>

<141>

<150> JP2000-129565

<151> 2000-04-28

<150> JP2001-60366

<151> 2001-03-06

<160> 10

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

145

146

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S1
 <400> 1
 cccagatctc caccatgggt gaaactctgg gagattctcc t 41
 <210> 2
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS1
 <400> 2
 cccagatctg gatccctagt acaagtcctt gttagatctcc tg 42
 <210> 3
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S2
 <400> 3
 cttaggggga ccaggacaaa ggtcacgttc ggggaccagg acaaaagtca cgttcgga 59
 <210> 4
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS2
 <400> 4
 tctatcccgaa acgtgacatt tgcctggtc cccgaacgtg acctttgtcc tggccccc 59
 <210> 5
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S3
 <400> 5
 agttcatcg cggcgtgaa 19
 <210> 6
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS3
 <400> 6
 ggaccacata attgcacata tccc 24
 <210> 7
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S4

<400> 7

ggcgcttttg actcaggatt t

21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS4

<400> 8

ggatgtttgc tccaaaccaac t

21

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Probe P1

<400> 9

cctgtcatct actggctgtc caatttttgc

30

<210> 10

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

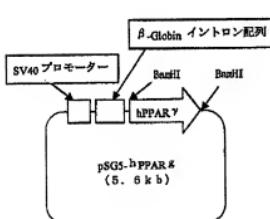
<223> Description of Artificial Sequence: Probe P2

<400> 10

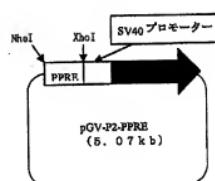
aaaactggaa cggtaaggc gacag

25

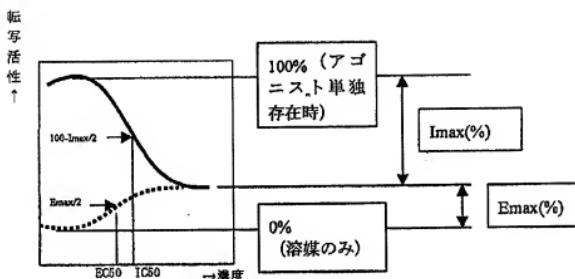
【図2】



【図3】



【図1】



_____ ; アゴニスト存在時、.....; アゴニスト非存在時
 アゴニスト添加時の転写活性化値を 100%、溶媒のみの転写活性化値を 0% としたとき、部分的アゴニスト単独で示す転写活性化量を Emax(%)、アゴニスト存在時の部分的アントゴニストの転写活性化抑制量を Imax(%) で示す。また、Emax/2 の値を示す部分的アゴニストの薬剤濃度を EC50、100-Imax/2 の値を示す部分的アントゴニストの薬剤濃度を IC50 とする。

フロントページの続き

(51)Int.C1. ⁷	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 6 1 K	31/4184	A 6 1 K	31/4184
	31/421		4 C 0 5 4
	31/426	31/421	4 C 0 5 5
	31/427	31/426	4 C 0 5 6
	31/428	31/427	4 C 0 6 2
	31/433	31/428	4 C 0 6 3
	31/44	31/433	4 C 0 8 6
	31/4406	31/44	4 C 2 0 6
	31/4409	31/4406	4 H 0 0 6
	31/4418	31/4409	
	31/4439	31/4418	
	31/4453	31/4439	
	31/455	31/4453	
	31/47	31/455	
	31/472	31/47	
	31/495	31/472	
	31/4965	31/495	
	31/50	31/4965	
	31/505	31/50	
	31/5375	31/505	
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P	31/5375
	1/18		
			1/16
			1/18

3/04	3/04	
3/06	3/06	
3/10	3/10	
5/14	5/14	
7/06	7/06	
9/10	9/10	
	1 0 1	1 0 1
9/12	9/12	
19/00	19/00	
19/06	19/06	
25/28	25/28	
29/00	29/00	
35/00	35/00	
35/02	35/02	
37/00	37/00	
43/00	43/00	1 1 1
C 0 7 C	233/66	C 0 7 C
	233/75	233/66
	233/80	233/75
	233/81	233/80
	255/60	233/81
	271/58	255/60
	275/24	271/58
	275/40	275/24
	311/13	275/40
	311/21	311/13
	311/44	311/21
	311/58	311/44
	311/64	311/58
	335/20	311/64
	335/26	335/20
C 0 7 D	211/16	C 0 7 D
	213/40	335/26
	213/75	211/16
	213/82	213/40
	215/38	213/75
	215/40	213/82
	217/22	215/38
	235/30	215/40
	237/20	217/22
	239/84	235/30
	241/20	237/20
	263/48	239/84
	277/54	241/20
	277/82	263/48
	285/135	277/54
	285/14	277/82
	295/12	285/14
	295/18	295/12
	295/18	295/18
	311/22	311/22
	333/36	333/36

Z

A

333/36	333/38	333/68	417/04
333/38	333/68	417/04	285/12
333/68			
417/04			
			E
			F

(72)発明者 高石 祥子
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

(72)発明者 福田 千恵
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

F ターム(参考) 4C023 GA01
4C031 JA02 KA07
4C033 AD15 AD20 AE14 AE20
4C034 AL03
4C036 AD04 AD22 AD27 AD30
4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF05
4C055 AA01 BA02 BA53 BB04 CA02
CA53 CB04 DA08 DA53 DB04
4C056 BB11
4C062 EE65
4C063 AA01 BB01 CC62 CC92 DD12
DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BB02
BC17 BC21 BC28 BC30 BC41
BC42 BC48 BC69 BC82 BC84
BC85 GA04 GA08 GA10 MA01
MA02 MA04 NA14 ZA16 ZA36
ZA42 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75
ZA81 ZA96 ZA97 ZB02 ZB11
ZB26 ZB27 ZC06 ZC33 ZC35
ZC37
4C206 AA01 AA02 AA03 GA08 MA01
MA02 MA04 NA14 ZA16 ZA36
ZA42 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75
ZA81 ZA96 ZA97 ZB02 ZB11
ZB26 ZB27 ZC06 ZC31 ZC33
ZC35
4H006 AA01 AB20 AB24 AB26 AB28
BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72
BP30 BT32 BU26 BU46 BV25
BV74 RA36 RA52 TN10 TN20
TN60